



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología

FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CERDOS

TESIS DOCTORAL

GUILLERMO JUAN RODRÍGUEZ BERNAL

MADRID 2014

TRABAJO DIRIGIDO POR LOS PROFESORES

M^a Begoña Quintana Villamandos

José Javier Sánchez Hernández

A mis padres

**Este proyecto ha sido realizado con la ayuda del Fondo de
Investigaciones Sanitarias, Proyecto 08/1480**

AGRADECIMIENTOS

A la **Prof. Begoña Quintana Villamandos**, por ser el corazón y el cerebro de este proyecto, por actuar como mentora y como amiga, por su comprensión, su infinita paciencia y su generosidad en el esfuerzo.

Al **Prof. José Javier Sánchez Hernández**, por hacer fácil lo difícil, disimulando la brillantez de la tarea con humildad y amabilidad.

Al **Dr. Emilio Delgado Baeza** por una vida dedicada a la investigación, generando ilusión por el trabajo y sirviendo de ejemplo para presentes y futuras generaciones.

Al **Prof. Juan Francisco Del Cañizo**, investigador, inventor, iniciador y catalizador de un programa de investigación que sigue dando frutos.

A los **cirujanos cardiacos** que han participado en este proyecto, por hacerlo posible y por las horas compartidas.

Al **Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón** donde, desde que inicié mi formación como anestesista, sigo aprendiendo cada día.

A todos **mis maestros**.

A **mi padre**, por enseñarme el camino, y a **mi madre**, por iluminarlo.

A mis hermanos, **Antonio** y **Carmen**, por dar más sentido a todo.

A **mi familia**, especialmente los que no están, por enseñarme lo que no está en ningún libro.

A **mis amigos**, por serlo, por permanecer en todas las circunstancias.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1- Asistencia mecánica circulatoria.....	14
1.1.1- Estado actual del tema e indicaciones.....	14
1.1.2- Clasificación y principales dispositivos.....	25
1.1.3- Flujo pulsátil versus flujo continuo.....	30
1.1.4- Complicaciones asociadas a los dispositivos.....	34
1.2- Flujo sanguíneo cerebral.....	41
1.3- Oximetría cerebral.....	45
1.4- Justificación.....	49
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
2.1- Hipótesis.....	53
2.2- Objetivos.....	53
2.3- Planteamiento.....	55
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	58
3.1- <i>Material</i>	59
3.1.1- Animal de experimentación.....	59
3.1.2- Quirófano e instalaciones.....	60
3.1.3- Fármacos anestésicos.....	61
3.1.4- Sistemas de monitorización: hemodinámica, ventilatoria y cerebral.....	62

3.1.5- Dispositivos de asistencia ventricular.....	64
3.1.6- Marcadores de flujo sanguíneo cerebral: microesferas de colores.....	74
3.2- <i>Método</i>	78
3.2.1- Método anestésico.....	78
3.2.2- Procedimiento quirúrgico.....	81
3.2.3- Método de microesferas.....	84
3.2.4- Desarrollo de las experiencias.....	90
3.2.5- Método estadístico.....	92
4. RESULTADOS	97
4.1- Distribución de la edad, peso y talla en los 3 grupos experimentales.....	98
4.2- Efecto de la asistencia ventricular sobre las variables hemodinámicas....	98
4.3- Efecto de la asistencia ventricular sobre las variables de la gasometría arterial, metabólicas y hematológicas.....	103
4.4- Efecto de la asistencia ventricular sobre la saturación regional cerebral de oxígeno.....	106
4.5- Efecto de la asistencia ventricular sobre las microesferas.....	107
4.6- Evolución de las variables hemodinámicas en la interacción tiempo y asistencia.....	110
4.7- Evolución de las variables de la gasometría arterial, metabólicas y hematológicas en la interacción tiempo y asistencia.....	113
4.8- Evolución de las microesferas a lo largo del tiempo y según el tipo de asistencia.....	116
4.9- Correlación entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas.....	117

5. DISCUSIÓN.....	119
6. CONCLUSIONES.....	145
7. RESUMEN.....	147
8. BIBLIOGRAFÍA.....	149
9. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	173
10. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	178
11. ANEXO.....	182

INTRODUCCIÓN

1.1. ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

1.1.1 Estado actual del tema e indicaciones

Los sistemas de asistencia mecánica circulatoria (AMC) son dispositivos mecánicos que suplen la función cardíaca como bomba y aseguran la perfusión sanguínea del organismo cuando el corazón no es capaz de hacerlo.

Desde que en 1966 el doctor De Bakey usara el primer dispositivo neumático para un paciente con insuficiencia del ventrículo izquierdo (VI), los grandes avances de la tecnología han dado lugar a numerosos dispositivos para el soporte mecánico en la insuficiencia cardíaca (IC) ¹.

La prevalencia de la IC está aumentando en las últimas décadas, constituyendo una auténtica epidemia. Este incremento puede explicarse por varias razones: el aumento de la incidencia por el progresivo envejecimiento de la población, la mayor supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio y de los pacientes con hipertensión arterial (las dos principales causas de IC), por los mejores tratamientos y cuidados, así como la mayor supervivencia de la propia IC por el desarrollo de nuevos tratamientos médicos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores beta ^{2, 3}.

Sin embargo, mientras la prevalencia de la IC continúa en ascenso, el pronóstico de los pacientes en su fase terminal sigue siendo sombrío y supone un enorme impacto individual y social tanto en el plano personal como en el económico^{4, 5}. El trasplante cardiaco (TxC) es actualmente el tratamiento de elección en los pacientes con IC refractaria a otra terapia médica⁶.

No obstante, siendo el TxC la única alternativa que proporciona un beneficio individual sustancial en las fases avanzadas de la enfermedad, con alrededor de 3000 órganos de donantes disponibles al año en todo el mundo, su impacto epidemiológico es irrelevante⁷. Esta realidad, sumada al importante impacto económico de la IC, ha hecho que se busquen otras alternativas en su fase terminal, lo que ha incentivado la investigación y el desarrollo de los dispositivos de AMC apareciendo nuevas indicaciones en la práctica clínica, como puente a la recuperación y como terapia de destino.

Indicaciones de asistencia mecánica circulatoria

Actualmente, la utilización de la AMC va más allá del puente al TxC, siendo empleada también como terapia de destino o como puente a la recuperación.

Antes de nada, es importante mencionar lo fundamental que es realizar una exhaustiva valoración de todos los pacientes que vayan a ser sometidos al implante de un dispositivo de asistencia ventricular, incluyendo las siguientes áreas:

- Establecer la gravedad del fallo cardiaco (presentación clínica, pruebas de estrés cardiopulmonar y estudios hemodinámicos).
- Consideraciones cardiacas y anatómicas (función del ventrículo derecho, arritmias, anatomía y tamaño corporal).
- Consideraciones no cardiacas (comorbilidad asociada, aspectos psicosociales y relacionados con la edad).
- Establecer el riesgo quirúrgico de la realización del implante.

La IC avanzada ha sido definida como la presencia de síntomas que limitan las actividades de la vida diaria (clases III y IV de la New York Heart Association) a pesar de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, betabloqueantes, digoxina y diuréticos ⁸.

Los pacientes con IC avanzada constituyen una población heterogénea en términos de presentación clínica y pronóstico.

El registro INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) es el registro nacional estadounidense de pacientes que reciben una AMC como tratamiento de la IC avanzada. En el segundo informe anual se recogen datos desde junio de 2006 hasta marzo de 2009, incluyendo 1420 pacientes de 88 instituciones con un seguimiento medio de 6 meses ⁹. Hubo 1092 implantes de asistencias ventriculares izquierdas, de las que un 48% fueron bombas pulsátiles y un 52% bombas continuas.

El registro INTERMACS identifica 7 niveles de gravedad ¹⁰ dentro de los pacientes con IC avanzada:

1. Shock cardiogénico crítico
2. Deterioro progresivo

3. Estable pero dependiente de inotrópicos
4. IC recurrente avanzada
5. Limitación absoluta de la actividad física
6. Limitación al esfuerzo
7. Clase III avanzada de la New York Heart Association

La estrategia en el momento del implante fue como puente a TxC en el 45% de los casos, como puente a la toma de decisiones sobre si ser candidato a TxC en el 41,9%, como terapia de destino en el 9,2%, y como puente a la recuperación en el 2,3%.

Sin embargo, esta clasificación de la AMC basada en la intención original de su implante es bastante artificial, ya que el estado del paciente cambia con frecuencia durante dicho soporte ¹¹. Así, hasta un 17% de los pacientes en los que el implante se realizó como terapia de destino fueron sometidos a TxC en el curso de la asistencia, y hasta un tercio de los pacientes elegidos como puente a TxC se convirtieron en no susceptibles del mismo, teniendo resultados extrapolables a aquellos elegidos como terapia de destino.

Asistencia mecánica circulatoria como puente a trasplante cardiaco

Como hemos mencionado anteriormente, el TxC sigue siendo el tratamiento de elección en aquellos pacientes con IC que no responden al tratamiento médico, pero el número de trasplantes realizados sigue siendo limitado por la disponibilidad de órganos.

Se consideran indicaciones absolutas para el TxC el fracaso cardiogénico refractario, la dependencia de soporte inotrópico o la persistencia de síntomas de la clase IV de la New York Heart Association con un pico de

consumo de oxígeno menor de 10 ml/kg/min. En este grupo de pacientes, la supervivencia al año sin la realización de TxC es menor del 50%, comparado con una supervivencia del 83% tras el trasplante, con casi un 50% de pacientes vivos a los diez años del mismo ¹².

En las últimas dos décadas, el descenso en el número de donantes ha conducido a un mayor tiempo en la lista de espera para TxC y, consecuentemente, a un aumento en la mortalidad.

A mediados de la década de los 80 del siglo XX, se introdujeron los dispositivos de AMC para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes en lista de espera. En 1994 fue aprobado para este fin por la FDA (Foods and Drugs Administration agency), la agencia responsable de la regulación de alimentos, aparatos médicos, fármacos y otros productos biológicos en Estados Unidos, el Heartmate XVE, un dispositivo de asistencia circulatoria pulsátil ¹³.

En el momento actual, el puente al TxC sigue siendo la indicación más frecuente de asistencia ventricular. Existen pacientes que no son candidatos a TxC debido a sus altas presiones pulmonares y su alta resistencia vascular pulmonar. Algunos estudios han mostrado una reducción de las resistencias vasculares pulmonares después de un largo periodo de soporte circulatorio, haciendo posible el implante de un corazón de donante ^{14, 15}.

También cabe destacar que el implante de un dispositivo de AMC en pacientes con fallo cardíaco refractario y fracaso multiorgánico tiene resultados muy pobres. En estas condiciones, el implante de un dispositivo permanente puede no tener una buena relación coste/beneficio. Esto mismo puede suceder en aquellos pacientes en los que se desconoce su estado neurológico, como

postcardiotomía o después de una resucitación efectiva. El implante de un dispositivo temporal más barato como el Levitronix CentriMag o el Impella Recovery es una opción hasta que la situación clínica justifique la colocación de un dispositivo más duradero (uso como *punto de partida para la toma de decisiones*)¹⁶.

Asistencia mecánica circulatoria como puente a la recuperación

La evidencia de remodelado miocárdico y mejoría de la función ventricular durante la AMC en algunos pacientes sugiere que el uso de estos dispositivos puede constituir una estrategia terapéutica destinada a la recuperación cardiaca, permitiendo la retirada del dispositivo en lugar de la realización del TxC. La disminución del trabajo hemodinámico y el descanso miocárdico durante el uso de la asistencia ventricular puede conducir a la recuperación de la función del corazón.

Siguen existiendo muchas dudas sobre cuáles son los pacientes candidatos al uso de AMC como puente a la recuperación, dado que la mejoría funcional miocárdica durante el soporte circulatorio hasta niveles que permitan su retirada en vez de la realización de un trasplante es menos frecuente que la recuperación a niveles moleculares y celulares, demostrados con más frecuencia en estas circunstancias^{17, 18}. La recuperación parece estar relacionada con la etiología del daño miocárdico y con la duración de la enfermedad cardiaca. Asimismo, esta recuperación estaría también influenciada por el grado de disminución de trabajo ventricular y de inhibición neurohormonal conseguido con la asistencia.

Con mayor frecuencia, la recuperación cardiaca que permite la retirada de un dispositivo de AMC se observa en pacientes con miocarditis aguda o con

disfunción ventricular postcardiotomía, aunque también es posible en casos de miocardiopatía dilatada idiopática^{19, 20}. Existen grandes diferencias en las tasas de recuperación publicadas por los distintos grupos, especialmente en los casos de miocardiopatía dilatada idiopática. Estas diferencias pueden ser consecuencia de los diferentes criterios de retirada de la AMC, de los distintos tratamientos médicos aplicados durante el periodo de soporte, de la gran variedad de los sistemas mecánicos empleados y de los diferentes criterios de selección de los pacientes para el implante del dispositivo.

El proceso de recuperación miocárdica es complejo y, hasta la fecha, no existen marcadores fiables para predecir dicha recuperación en pacientes con AMC. Para la realización de una correcta retirada del dispositivo es necesaria una buena comprensión de la fisiopatología de la recuperación cardiaca y el desarrollo de marcadores fiables de la misma²¹. Los pacientes con mayor probabilidad de recuperación son aquellos con miocardiopatía no isquémica de menos de 6 meses de evolución, con fracción de eyección mayor del 45%, un diámetro telediastólico menor de 55 milímetros y que se encuentran en tratamiento médico óptimo²². Los pacientes con cardiopatía isquémica requieren que se establezca la viabilidad miocárdica, y podrían beneficiarse de una revascularización completa²³. Independientemente de la causa, todos los pacientes considerados como posibles candidatos al uso de AMC como puente a la recuperación deben recibir tratamiento agresivo con antagonistas neurohormonales: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes del receptor de la angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona²⁴.

En el hospital de Harefield (Reino Unido) se han realizado estudios de recuperación miocárdica tras asistencia ventricular izquierda en pacientes con fallo cardíaco grave secundario a miocardiopatía no isquémica, usando un protocolo que implica la utilización de terapia farmacológica agresiva. En un primer estudio, observacional prospectivo, publicado en 2006 ²⁵, se incluyeron 15 pacientes con miocardiopatía no isquémica y sin evidencia histológica de miocarditis activa, todos con una reducción significativa del gasto cardíaco y en tratamiento con inotrópicos. Tras el implante del dispositivo de asistencia ventricular izquierda pulsátil (Heartmate I) se inició una primera fase de terapia farmacológica con antagonistas neurohormonales a altas dosis (lisinopril, carvedilol, espironolactona y losartán) con la idea de potenciar la reversión del remodelado; en una segunda fase, se inició tratamiento con clenbuterol, un agonista beta2, con la idea de prevenir la atrofia miocárdica y tras haber comprobado ecocardiográficamente la reducción mantenida del diámetro telediastólico ventricular. De los 15 pacientes incluidos, 11 tuvieron la suficiente recuperación miocárdica para que les fuese retirado el dispositivo (uno de los cuales murió a las 24 horas del explante de arritmias intratables y otro de ellos a los 27 meses de cáncer de pulmón). La tasa acumulada de ausencia de recurrencia de fallo cardíaco entre los supervivientes fue del 100% y 89,9% a 1 y 4 años de la retirada del dispositivo, respectivamente. En un segundo estudio, observacional prospectivo, publicado en 2011 ²⁶, los autores aplicaron el mismo protocolo en 20 pacientes con los mismos criterios de inclusión, pero esta vez usando un dispositivo no pulsátil (Heartmate II), obteniendo resultados similares. Actualmente, se encuentra en curso un ensayo clínico (HARPS, Harefield Recovery Protocol Study) en Estados Unidos, puesto en marcha tras

la publicación de los resultados del primer estudio mencionado, en el que se pretende reproducir los buenos resultados obtenidos, aplicando el mismo protocolo. En una época en la que los tiempos de espera para el TxC están aumentando, quedando en algunos pacientes difusa la diferencia entre puente a trasplante y terapia de destino, los resultados de estos estudios son interesantes y prometedores de cara a considerar una nueva estrategia en determinados pacientes con asistencia ventricular.

Asistencia mecánica circulatoria como terapia de destino

La AMC está evolucionando desde su uso como puente al trasplante a su uso como terapia de destino en pacientes con fallo cardíaco en fase terminal, debido al descenso en el número de donantes y al escaso impacto epidemiológico del trasplante como terapia en las últimas fases de la IC ⁷.

El estudio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) fue el primer ensayo clínico que comparó el uso de una asistencia ventricular izquierda permanente con la terapia médica óptima; distribuyeron aleatoriamente 129 pacientes con IC terminal, no candidatos a TxC, para recibir AMC (n=68) con el dispositivo HeartMate VE (Thoratec) o terapia médica óptima (n= 61). Los criterios de inclusión eran parecidos a los criterios del TxC: IC clase IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 25% y, bien un consumo pico de oxígeno < 12-14 ml/kg/min, o bien dependencia de administración intravenosa de inotrópicos. En este estudio, los autores demostraron una reducción del 48% en todas las causas de mortalidad en pacientes con AMC respecto a aquellos manejados con terapia médica óptima ²⁷. La supervivencia al año fue del 52%

en el grupo de asistencia ventricular y del 25% en el grupo de terapia médica, mientras que a los dos años era de 23 y 8%, respectivamente. Un análisis de subgrupos llevado a cabo por Stevenson y colaboradores ²⁸ identificó a los pacientes con dependencia de inotrópicos como aquellos que más se beneficiaban en términos de supervivencia de la asistencia ventricular. El estudio REMATCH condujo a la aprobación del dispositivo utilizado (HeartMate VE) por la FDA para su uso como terapia de destino en pacientes no candidatos a trasplante. Asimismo, este estudio permitió identificar morbilidades significativas asociadas al uso de un dispositivo de AMC. La sepsis (17/41) y el fallo del dispositivo (7/41) fueron las dos principales causas de mortalidad dentro del grupo de AMC. Desafortunadamente, la probabilidad de infección del dispositivo fue 28% a los 3 meses, de hemorragia un 42% a los 6 meses, y de fallo del dispositivo del 35% a los 2 años.

En el año 2005, Long y cols. publicaron un ensayo clínico multicéntrico en el que se describía la experiencia con 42 pacientes en los que se utilizaba el dispositivo mejorado HeartMate XVE ²⁹. Estos pacientes recibieron asistencia durante una media de 232 días y tuvieron una reducción de la mortalidad del 40% comparado con los pacientes con asistencia ventricular izquierda del estudio REMATCH. Comparados con este estudio, los 42 pacientes habían mejorado la supervivencia tanto a los 30 días como al año (90 versus 81% y 61 versus 52%, respectivamente), y habían reducido la mortalidad por sepsis 8,3 veces y la incidencia de complicaciones 2,1 veces.

También Long y cols., en el año 2008, publicaron la mayor experiencia en un único centro con el dispositivo HeartMate XVE ³⁰, con resultados prometedores, entre los que destaca la supervivencia a los 2 años del 77% de

los pacientes (frente al 23% del REMATCH) y una reducción de complicaciones del 38% comparado con los resultados del estudio REMATCH. Sin embargo, el grupo de pacientes del estudio de Long y cols. puede que estuvieran menos graves en el momento de su inclusión, reflejado en ciertos parámetros como una mayor presión arterial sistólica, menores presiones de enclavamiento pulmonar y mayores niveles de sodio plasmático. Este estudio nos sugiere la importancia, de cara a unos mejores resultados, de una adecuada selección de pacientes y un incremento de la experiencia en el manejo de los mismos en un único centro con mayor volumen de pacientes.

Lietz y cols. reflejaron la experiencia en el uso de HeartMate XVE en 280 pacientes en los Estados Unidos en la era post-REMATCH, incidiendo también en la importancia clave de la adecuada selección de los pacientes ³¹. Obtuvieron resultados de supervivencia similares al estudio REMATCH (56 y 27% a 1 y 2 años, respectivamente), con una clara disminución de los fallos de dispositivo como causa de la muerte (6,4% frente a 17% en REMATCH). A pesar de esta reducción, la probabilidad global de cambio de dispositivo o fallo fatal del mismo fue de 72,9% a los 2 años, indicando una pobre durabilidad del dispositivo. Estos investigadores también identificaron determinados factores preoperatorios con influencia en la mortalidad intrahospitalaria: trombopenia, bajos niveles de albúmina sérica, INR elevado, terapia vasodilatadora, presión media pulmonar baja, aumento de niveles de aspartato aminotransferasa o urea plasmática, bajo hematocrito y terapia inotrópica intravenosa. En base a estos factores, los pacientes fueron estratificados en grupos de riesgo bajo, riesgo medio y riesgo alto, con unas supervivencias medias respectivas a 1 año de 81, 62 y 11%, remarcando el importante impacto de una adecuada selección

de los pacientes para el uso de un dispositivo como terapia de destino; algunos pacientes pueden estar demasiado enfermos para conseguir beneficios significativos de esta terapia.

1.1.2 Clasificación y principales dispositivos

A lo largo de la historia hemos presenciado el desarrollo de muchos tipos de dispositivos de AMC. Inicialmente, los esfuerzos se concentraron en dispositivos que reproducían el flujo pulsátil enviado por el corazón nativo³². A pesar de que ya hemos visto que estos dispositivos mejoraban la supervivencia en el primer año al compararlos con la terapia médica óptima²⁷, presentaban problemas inherentes de fiabilidad y durabilidad debido a su modo de funcionamiento. Estos problemas han supuesto un importante estímulo para el desarrollo de asistencias de flujo continuo basadas en un impulsor rotatorio³³, lo que ha producido mejores resultados clínicos en los pacientes tratados con estos dispositivos³⁴.

La llegada de la circulación extracorpórea (CEC) allanó el camino para los sistemas de AMC, y la incapacidad para retirar a algunos pacientes la CEC estimuló el interés en el soporte mecánico más prolongado. En 1971, el doctor DeBakey publicó la primera aplicación clínica exitosa de una asistencia ventricular izquierda, que consistía en un diafragma impulsado neumáticamente (el caso había tenido lugar, como ya se ha mencionado, en 1966). La paciente era una mujer de 37 años a la que no se le pudo retirar la CEC después de la

realización de un recambio valvular, y recibió asistencia durante 10 días con un circuito extracorpóreo desde la aurícula izquierda (AI) a la arteria axilar derecha, pudiendo serle retirado con éxito y siendo dada de alta del hospital posteriormente ³⁵. El corazón artificial total fue usado por primera vez como dispositivo de soporte temporal hasta el trasplante por Cooley y cols. en 1969 en un hombre de 47 años que no se pudo desconectar de la CEC tras la reparación de un aneurisma del VI; según los autores “la prótesis cardiaca consistía en dos bombas alternativas construidas completamente de materiales sintéticos y estaba activada neumáticamente en la posición ortotópica por una consola de control conectada por tubos que atravesaban la pared torácica del paciente”; el dispositivo mantuvo la circulación del paciente durante 64 horas hasta la aparición de un donante ³⁶. El primer corazón artificial total permanente (Jarvik-7) se implantó en 1982 en un hombre de 63 años con miocardiopatía dilatada avanzada que sobrevivió 112 días de soporte ³⁷.

En 1978, Norman y cols. publicaron un caso de puente a trasplante usando durante 5 días un dispositivo de asistencia biventricular, introducido en el abdomen, en un paciente de 21 años con una válvula aórtica bicúspide congénita con una IC congestiva secundaria a endocarditis. ³⁸. A principios de la década de 1980 se extendió la realización del TxC, pero se hizo patente que la necesidad de corazones era mayor que la disponibilidad de donantes, lo que fue un gran incentivo para el desarrollo de mejores dispositivos de asistencia ventricular. En 1984, Portner y cols. usaron por primera vez un dispositivo eléctrico (Novacor) con éxito como puente a trasplante ³⁹. Víctor Porier y su grupo desarrollaron el dispositivo Heartmate, una bomba pulsátil única por su superficie texturizada en contacto con la sangre que favorece el crecimiento

celular (neoíntima), permitiendo el uso de mínima terapia antitrombótica. Este dispositivo fue usado con éxito en 1988 como puente a trasplante ⁴⁰.

En las últimas 2 décadas los avances en el desarrollo de dispositivos de AMC han sido muy importantes. De una forma amplia, estos dispositivos pueden ser clasificados en tres generaciones.

Los dispositivos de primera generación son bombas de desplazamiento de volumen que producen flujo pulsátil. Tienen una cavidad que se expande para recibir una determinada cantidad de sangre y se contrae para desplazarla hacia la circulación sistémica, y disponen de válvulas de entrada y de salida. A intervalos regulares la bomba imita el latido producido por el corazón, haciéndose palpable el pulso a nivel distal. Estas bombas aportan excelente soporte hemodinámico pero tienen algunos problemas, particularmente su tamaño (por lo que necesitan una extensa disección quirúrgica), la presencia de un sistema de conducción de gran diámetro (que las hacen más propensas a las infecciones), su mayor producción de ruido, la necesidad de una superficie corporal media o grande y su duración a largo plazo limitada (hasta un año).

Dentro de los principales dispositivos de primera generación encontramos el HeartMate I, impulsado neumáticamente, implantado en más de 5000 pacientes, que ha evolucionado al HeartMate XV, de impulsión electromecánica, incluido en el estudio REMATCH, y finalmente al XVE ^{27, 40}. Otros dispositivos de primera generación son el Thoratec PVAD ⁴¹, el Berlin Heart Excor ⁴², el Novacor LVAD ³⁴ y el Abiomed AB5000 ⁴³. Es probable que el dispositivo más barato en el mercado sea el BVS5000 de Abiomed, lo que puede ser la causa de que sea el más usado en asistencias circulatorias a

corto plazo. En el año 2009, el doctor Del Cañizo y cols. publicaron la descripción de un nuevo dispositivo pulsátil de bajo coste para soporte circulatorio a corto plazo, que incorpora una cámara de complianza. Esta cámara funciona como una aurícula y demostró en estudios experimentales in vivo mejorar la descarga ventricular, al llenarse principalmente durante la sístole, mientras que en otros dispositivos el llenado del dispositivo ocurre únicamente durante la diástole ⁴⁴.

Las asistencias ventriculares de segunda generación son bombas rotatorias que producen flujo continuo al ser impulsadas eléctricamente, y son más pequeñas que las de primera generación (principalmente, por la eliminación del reservorio necesario para un sistema pulsátil). Su implante quirúrgico requiere menor disección y, por tanto, es menos traumático para el paciente, siendo también más fáciles de insertar en individuos con menor superficie corporal. El menor diámetro de sus líneas de conducción parece disminuir la tasa de infección de las mismas ⁴⁵. Además, son más silenciosas y tienen una única parte móvil, el rotor, por lo que es esperable una mayor durabilidad que las de primera generación, siendo más ampliamente usadas en la actualidad ⁴⁶.

Hay 2 tipos de bombas rotatorias: centrífugas y axiales. No existen válvulas para prevenir el reflujo en ninguno de los 2 tipos.

Las *bombas centrífugas* están constituidas por una cámara, con un tubo de salida tangencial y un tubo de entrada central, en el interior de la cual se mueve un rotor que hace que la sangre gire a gran velocidad y sea impulsada por el tubo de salida. La sangre entra al centro de la bomba a lo largo del eje

de rotación del impulsor, por lo que la dirección del flujo que sale en la periferia de la bomba va a ser perpendicular al eje de rotación (figura 1).

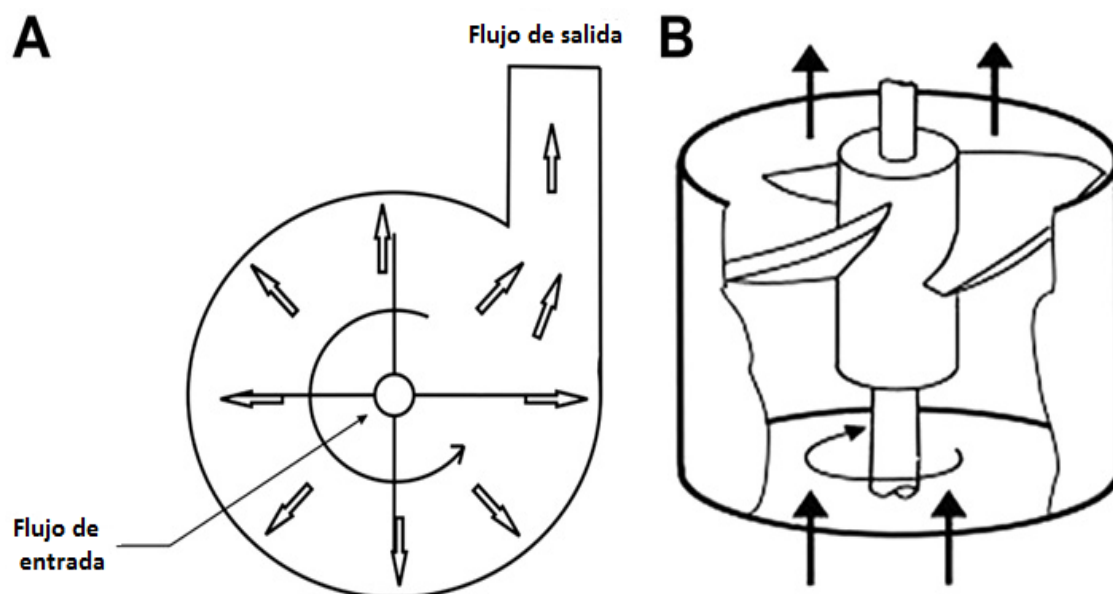


Figura1. Esquema de bomba centrífuga.

En el caso de las *bombas axiales* el cuerpo de las mismas es un tubo en cuyo interior se encuentra un rotor provisto de una turbina cuyo giro produce la impulsión de la sangre. En este caso, la sangre baña el rotor en el sentido de su eje de rotación, de ahí el nombre de axiales ⁴⁷.

Entre los principales dispositivos de segunda generación están el Heartmate II, 7 veces más pequeño y 4 veces menos pesado que el Heartmate I, implantado en más de 3000 pacientes, y el Jarvik 2000, que se coloca dentro del VI. La bomba centrífuga Biomedicus es un dispositivo altamente efectivo y relativamente barato en comparación con otros dispositivos más sofisticados, con tasas de supervivencia similares a éstos en su uso en asistencia a corto

plazo ⁴⁸. Otros dispositivos de segunda generación son el Berlin Heart Incor y el MicroMed-De-Bakey VAD.

Los dispositivos de tercera generación están empezando a ser usados en la práctica clínica. Son bombas centrífugas de flujo continuo sin rodamientos con un impulsor que levita magnéticamente. Al no existir rodamientos dentro de estas bombas, no hay rozamiento ni desgaste, por lo que la durabilidad debería ser mayor. VentrAssist y Terumo son dispositivos de esta generación ⁴⁹.

1.1.3 Flujo pulsátil versus flujo continuo

Los dispositivos de AMC son actualmente una modalidad establecida para el tratamiento de la IC en fase terminal. Pero a pesar de su éxito existen todavía importantes limitaciones a su uso de forma generalizada, como su limitada durabilidad y complicaciones como la hemorragia, el tromboembolismo y las infecciones. El diseño de los dispositivos ha avanzado considerablemente en la última década en un intento de mejorar estas limitaciones.

La mayoría de los pacientes tratados en estas 2 últimas décadas han sido asistidos por dispositivos pulsátiles ^{27, 50, 51}. Estos dispositivos pulsátiles han sido útiles en su función de descargar mecánicamente el corazón, pero su limitada durabilidad a largo plazo ha conducido recientemente a un incremento en el desarrollo de dispositivos de flujo continuo. El fallo del dispositivo es más frecuente en las bombas pulsátiles debido a que tienen más partes móviles y cuentan con válvulas que pueden degenerar, dando lugar a insuficiencia de las mismas. En el estudio REMATCH el fallo del dispositivo fue la segunda causa

de mortalidad en pacientes con asistencia ventricular izquierda ²⁷. Desde entonces se han producido muchas modificaciones en el dispositivo HeartMate, lo que ha reducido significativamente la incidencia de alteraciones en el funcionamiento de la bomba.

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, los dispositivos de flujo continuo disponen de una única parte móvil, el rotor, y presentan por lo tanto una mayor durabilidad y parecen tener una menor incidencia de fallo de la bomba. Estas asistencias ventriculares de segunda generación tienen también una menor incidencia de infecciones asociadas, probablemente gracias a su menor tamaño, que las hace más fáciles de implantar.

Debido a que los dispositivos de segunda generación proporcionan flujo continuo en contraste con el más fisiológico flujo pulsátil de los dispositivos de primera generación existe desde hace tiempo controversia sobre las consecuencias del uso prolongado de flujo continuo y sobre la capacidad de estos dispositivos para descargar el ventrículo.

El interrogante sobre la seguridad del mantenimiento de flujo continuo de forma crónica y su capacidad para mantener una adecuada perfusión final de todos los órganos no se ha cerrado aún, a pesar de diversos estudios tanto en humanos como en modelos experimentales animales ⁵²⁻⁵⁴.

Radovancevic y cols. ⁵⁵ revisaron su experiencia con dispositivos de flujo pulsátil y de flujo continuo en pacientes que habían sido asistidos durante más de 6 meses. En este estudio observacional retrospectivo, compararon 12 pacientes asistidos con un Jarvik 2000 o un HeartMate II (ambos de flujo continuo) con 58 pacientes asistidos por un dispositivo HeartMate de primera

generación (flujo pulsátil), durante un periodo de seguimiento de 15 meses después del implante. Midieron diferentes parámetros bioquímicos en plasma (creatinina, aclaramiento de creatinina, urea, albúmina, bilirrubina total, AST, ALT, LDH), observando que sus valores mejoraban o se mantenían dentro de los límites normales a los 6, 9, 12 y 15 meses del implante en ambos grupos, sin hallar diferencias significativas entre los mismos, sugiriendo una adecuada función orgánica durante la asistencia con flujo no pulsátil. Feller y cols.⁵⁶, realizaron un estudio observacional retrospectivo comparativo de dos brazos, en el que revisaron los resultados clínicos tras el implante de un Jarvik 2000 (flujo no pulsátil, n=14) comparados con los resultados de los dispositivos Novacor y HeartMate XVE (flujo pulsátil, n=13), tanto en su uso como puente a trasplante como para terapia de destino. Tanto los tiempos de CEC como el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos fueron menores en los pacientes asistidos con dispositivos no pulsátiles, no encontrando diferencias significativas en los resultados tras el implante, con 10/14 de los pacientes con asistencia no pulsátil y 8/13 de los pacientes con asistencia pulsátil alcanzando bien la supervivencia hasta el trasplante o bien el alta hospitalaria. Estos dos estudios sugieren que tanto la función de los órganos como los resultados clínicos tras el implante de dispositivos de segunda generación pueden ser equivalentes a los de primera generación. En esta misma línea, Kamdar y cols.⁵⁷ publicaron en el año 2009 un trabajo observacional en el que no encontraron de forma retrospectiva diferencias significativas en la función renal, hepática y hematológica en el primer mes y a los 3 meses entre 3 tipos de bombas: dos de flujo continuo, una axial (HeartMate II) y otra centrífuga (VentrAssist), y una de flujo pulsátil (HeartMate XVE). Los autores concluyen que este estudio

proporciona una evidencia definitiva sobre el adecuado mantenimiento de las bombas axiales y centrífugas, en comparación con las pulsátiles, de un adecuado soporte circulatorio y una adecuada función de los diferentes órganos; sin embargo, refieren que son necesarios estudios de larga duración (más de un año), para establecer la función de los órganos con los dispositivos de flujo continuo, de cara a ser utilizados como terapia de destino. Y ese mismo año, Slaughter y cols.³⁴, realizaron un ensayo clínico que ha sentado las bases para la nueva era de la terapia con asistencia ventricular izquierda. El ensayo clínico incluyó 200 pacientes no candidatos para TxC, de los cuales 134 pertenecían al grupo de flujo continuo y 66 al de flujo pulsátil. La variable principal de evaluación fue la supervivencia a los 2 años, encontrando tasas de supervivencia mayores (58% versus 24%; $p= 0,008$) con menos efectos adversos y recambio del dispositivo en pacientes con dispositivos de flujo continuo que en pacientes con dispositivos de flujo pulsátil. Debido a este último trabajo y al resto de estudios mencionados, los esfuerzos actuales de la industria parecen dirigidos a optimizar el diseño de los dispositivos de flujo continuo de cara a los pacientes que los necesitan como puente a trasplante o terapia de destino.

A pesar de todo, hay preguntas sin responder que parecen estar relacionadas con los efectos más fisiológicos del mantenimiento de un flujo pulsátil respecto a un flujo continuo. Así, una diferencia importante entre los efectos fisiológicos entre la dinámica del flujo continuo y el pulsátil es su repercusión sobre la descarga y el remodelado ventriculares. Thohan y cols. examinaron 20 pacientes consecutivos en los que se produjo el implante y posterior explante de una asistencia ventricular izquierda⁵⁸. Aunque tanto con

el dispositivo de flujo continuo como el de flujo pulsátil se reducía el volumen telesistólico del VI, las mayores reducciones de éste, así como del volumen telediastólico y del volumen de la AI se producían con el dispositivo de flujo pulsátil; además, sólo este dispositivo demostró una reducción estadísticamente significativa de la masa del VI. Estas circunstancias, según los autores, reflejan una mayor descarga ventricular con el dispositivo de flujo pulsátil. Un estudio retrospectivo comparativo de dos grupos realizado por Welp y cols. en el año 2010 ⁵⁹, demostró mayores reducciones en la actividad de renina plasmática y menores niveles de aldosterona plasmática en el dispositivo de AMC pulsátil con respecto al no pulsátil, por lo que es de esperar una mayor ventaja en la recuperación de la función del VI.

Los dispositivos de flujo pulsátil descargan mejor el VI que los dispositivos de flujo continuo y mantienen unas relaciones ventriculares presión-volumen más fisiológicas. Esto puede resultar en que las tasas de recuperación con los dispositivos pulsátiles sean mayores y que, por tanto, sean más adecuados que los de flujo continuo para su uso en pacientes como puente a la recuperación, aunque esta cuestión no ha sido totalmente investigada.

1.1.4 Complicaciones asociadas a los dispositivos

Los avances en la tecnología y los cuidados médicos han reducido la morbilidad y la mortalidad asociada a los dispositivos de AMC en la última década, sin embargo, el soporte circulatorio con los mismos sigue relacionado

con una alta incidencia de complicaciones y efectos adversos ⁶⁰. A pesar de que no existen criterios estrictos, las complicaciones se pueden dividir en precoces y tardías.

Complicaciones precoces

La hemorragia, las arritmias y la infección son las complicaciones precoces más frecuentes. Genovese y cols. identificaron una incidencia acumulada de efectos adversos del 85% en los primeros 60 días en un estudio retrospectivo de 195 pacientes en los que se había implantado una asistencia en el VI o biventricular ⁶¹.

La incidencia de *hemorragia* significativa que requiere transfusión de derivados sanguíneos en estos pacientes es alta, con porcentajes que oscilan entre el 31% y el 81% según los estudios ^{34, 45, 61, 62}. Sin embargo, la incidencia de hemorragia como causa de mortalidad es del 3% ³¹. La presencia de hemorragia durante el periodo postoperatorio precoz se presenta como un drenaje quirúrgico excesivo, inestabilidad hemodinámica o taponamiento cardíaco. Una hemorragia excesiva incrementa el riesgo de infección, disfunción del ventrículo derecho (VD) y morbilidad asociada a la transfusión. Los factores que contribuyen a esta complicación son la anticoagulación preoperatoria, la congestión hepática, el estado nutricional pobre, la heparinización sistémica, la transfusión importante, la activación de contacto de la cascada de inflamación y coagulación provocada por el circuito de CEC, y la anticoagulación postoperatoria. Las estrategias para prevenir el sangrado implican la interrupción de la medicación anticoagulante y antiagregante, la

optimización del estado nutricional y la corrección de la posible coagulopatía preexistente.

La causa principal de la reintervención quirúrgica es la hemorragia, observándose en un 31% de los pacientes ^{45, 61}. La reoperación por fallo de la bomba sucede en un 10% de los pacientes con dispositivos de flujo continuo ⁶³.

Las *arritmias* ocurren en un 30-60% de los pacientes en el periodo postoperatorio precoz ^{61, 64}, entre ellas fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. El mantenimiento del ritmo sinusal es importante para el mantenimiento de una adecuada función del VD, y para evitar la estasis sanguínea y la consiguiente formación de trombos; además, el ritmo sinusal favorece la recuperación ventricular en aquellos pacientes en los que ese objetivo es primordial.

La *infección* es frecuente en pacientes con asistencia ventricular, con una incidencia descrita de hasta el 42% en el día 60 del implante y de hasta el 92% en el primer año ⁶⁵⁻⁶⁷. La infección está asociada con un aumento de la estancia hospitalaria, disfunción renal y reintervención quirúrgica, y es la segunda causa de mortalidad, siendo responsable de alrededor del 15% de las muertes ⁹. Las infecciones se pueden clasificar en sistémicas, relacionadas con el dispositivo o no relacionadas con el dispositivo. Las infecciones sistémicas incluyen bacteriemia, sepsis y “shock” séptico. Las infecciones relacionadas con el dispositivo están más frecuentemente relacionadas con las cánulas o con el bolsillo quirúrgico, pero también incluyen infección de la herida esternal y mediastinitis. Las infecciones más frecuentes no relacionadas con el dispositivo son bacteriemias asociadas a catéter, infecciones de vía respiratoria inferior e

infecciones del tracto urinario. Los factores de riesgo para infección más importantes son: un valor alto en la escala de enfermedad grave en el momento del implante de la asistencia, la edad avanzada, el mantenimiento crónico de catéteres, la estancia prolongada en el hospital y la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, el estado nutricional pobre, la insuficiencia renal y la hipoalbuminemia ⁶⁸. Ya hemos mencionado que la incidencia de infecciones es menor con los dispositivos de flujo continuo que con los pulsátiles ^{9, 34}, relacionada con el menor tamaño de la bomba, de sus cánulas, la ausencia de válvulas y el uso de materiales más biocompatibles. El incremento en la experiencia en un centro también está asociado con una reducción de la tasa de infección ⁶⁶. Ante la presencia o sospecha de infección se debe realizar de manera precoz terapia agresiva médica (antibioterapia de amplio espectro y antifúngicos), y quirúrgica si es necesario ⁶⁹.

El *fallo del VD* se puede definir como una presión venosa central >18 mmHg y un índice cardíaco < 2 l/min/m, en ausencia de una presión elevada en la AI, taponamiento cardíaco, arritmia ventricular o neumotórax. Usando esta definición, la incidencia de disfunción de VD después de la colocación de una asistencia ventricular izquierda fue del 10,8% en una serie de pacientes ⁶¹.

La incidencia de *complicaciones neurológicas* publicada varía mucho, entre el 2% y el 48%, reflejando la gran diferencia en su definición, en el diseño de los dispositivos usados y en la población de pacientes estudiada ⁷⁰. Estudios recientes muestran que el accidente cerebrovascular (ACV), infarto o hemorragia, ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes, mientras que el accidente isquémico transitorio (AIT) ocurre en un 12% ^{34, 61}. El ACV puede ser hemorrágico o isquémico, siendo el ACV isquémico más frecuentemente

debido a tromboembolismo. El ACV isquémico también puede estar causado por un embolismo séptico o por hipoperfusión. Las convulsiones suceden en aproximadamente el 4% de los pacientes. Las complicaciones neurológicas pueden ocurrir en cualquier momento durante el soporte con el dispositivo de asistencia ventricular, y están asociadas a una alta morbilidad y mortalidad. De manera interesante, en ausencia de complicaciones neurológicas, la AMC está asociada con una mejoría de la función neurológica y neurocognitiva a largo plazo. Los factores de riesgo para ACV isquémico y AIT incluyen la insuficiente anticoagulación, la hipotensión, los periodos de bajo flujo de la bomba y el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina ⁷¹. Por el contrario, el exceso de anticoagulación y la hipertensión aumentan el riesgo de ACV hemorrágico. Según el trabajo ya mencionado de Slaughter y cols., el riesgo de ACV es similar entre los dispositivos de flujo continuo y los de flujo pulsátil ³⁴.

La *insuficiencia renal* ocurre en un 3-28% de los pacientes, mientras que la *insuficiencia hepática* es menos frecuente, sucediendo en un 2-8% de los casos ^{34, 61, 62}. Tanto la insuficiencia hepática como la insuficiencia renal están asociadas a peores resultados en este tipo de pacientes. La existencia previa de fallo de estos órganos, la disfunción de VD, la malnutrición y la sepsis contribuyen a la lesión hepática y renal. Es importante que tanto la insuficiencia renal como la insuficiencia hepática generalmente mejoran con la asistencia ventricular adecuada mantenida en el tiempo ^{55, 72}.

La *hemólisis grave* es una complicación rara de la asistencia ventricular, y ocurre principalmente en pacientes con soporte biventricular ⁶¹. La hemólisis puede estar relacionada con flujos altos de bomba, trombosis u obstrucción de las cánulas y trombopenia inducida por heparina.

Complicaciones tardías

Las complicaciones tardías más importantes son las infecciones, la hemorragia, la trombosis y el tromboembolismo, y el fallo del dispositivo^{27, 34, 72}. El fallo del VD y las arritmias rara vez aparecen por primera vez de forma tardía, pero pueden persistir y progresar desde el periodo inicial del soporte. Los problemas de salud mental son una importante consideración a largo plazo en estos pacientes.

El *sangrado postoperatorio tardío* es más frecuente que la trombosis y el tromboembolismo. En un estudio observacional retrospectivo que incluyó 331 pacientes a los que se implantó un dispositivo HeartMate II, 58 (17,5%) pacientes sufrieron complicaciones hemorrágicas (entre ellas 7 ACVs, y 4 hemorragias que requirieron cirugía), mientras que sólo 10 (3%) tuvieron alguna complicación trombótica (incluyendo 9 ACVs y 3 trombosis de la bomba) durante un seguimiento de 6 meses después del alta hospitalaria⁷³. La hemorragia tardía se debe frecuentemente a anticoagulación, insuficiencia hepática o malnutrición, sangrado gastrointestinal y a coagulopatía adquirida. El sangrado gastrointestinal ocurre en un 10-40% de los pacientes con asistencia ventricular, y afecta con mayor frecuencia al intestino delgado^{61, 74}. Las causas son la anticoagulación, las erosiones o úlceras gastrointestinales y las malformaciones arteriovenosas. Existe la hipótesis de que estas malformaciones arteriovenosas se desarrollan por la pérdida del flujo pulsátil, ya que son más frecuentes en los pacientes asistidos con dispositivos con flujo continuo que en los de flujo pulsátil^{74, 75}.

Los dispositivos de asistencia ventricular están asociados con activación de las cascadas de inflamación y coagulación, y causan flujo alterado de la sangre en las cámaras cardíacas, en las cánulas y en la bomba, lo que resulta en un riesgo aumentado de *trombosis y tromboembolismo*. Aunque los avances en el diseño de los dispositivos y una apropiada anticoagulación y terapia antiplaquetaria han disminuido este riesgo, estas complicaciones siguen sucediendo. La trombosis periférica venosa y arterial ocurre en un 7-9% de los pacientes después de un año ^{45, 61}. Ya hemos hablado con anterioridad de los accidentes cerebrovasculares, fruto en ocasiones de fenómenos tromboembólicos. También se han descrito trombosis a nivel de la raíz aórtica, de la aorta ascendente y de la aorta abdominal. La trombosis del dispositivo es menos frecuente, se ha publicado una incidencia del 1-2% a los 2 años ^{34, 45, 73}.

Como se ha descrito previamente, en el ensayo clínico REMATCH el *fallo del dispositivo* era frecuente en las asistencias ventriculares de primera generación, con una tasa de reintervención quirúrgica del 36% ²⁷. Sin embargo, la incidencia de fallo del dispositivo clínicamente relevante ha caído substancialmente con el uso de las asistencias ventriculares de segunda y tercera generación ³⁴. El fallo del dispositivo puede implicar la bomba, las cánulas, las líneas de conducción o la consola de control, y pueden tener consecuencias catastróficas, representando un 3% de las muertes en el tercer informe anual de INTERMACS perteneciente al año 2011 ⁷⁶.

Los pacientes tratados con dispositivos de AMC pueden desarrollar ansiedad y depresión y otras *alteraciones psicológicas* en relación con su enfermedad, pérdida de calidad de vida e independencia. La depresión está asociada con un alto riesgo de suicidios ⁷⁷. La incidencia de depresión no se

conoce, pero la incidencia de complicaciones psicológicas durante un periodo de 6 meses fue de un 7% en el trabajo de Miller y cols.⁴⁵.

1.2 FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

El cerebro tiene un consumo metabólico muy alto, lo que se refleja en que recibe el 15% del gasto cardiaco pese a representar sólo un 2% del peso corporal. En circunstancias normales, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es aproximadamente 50 ml/100 gramos/minuto. Alrededor del 60% del consumo de energía cerebral se usa en mantener la actividad electrofisiológica. El resto de la energía se consume en el mantenimiento de la homeostasis celular. Existen grandes diferencias regionales en el flujo y en el metabolismo cerebrales, siendo en torno a 4 veces superiores en la sustancia gris que en la sustancia blanca.

La demanda cerebral de sustrato debe estar asociada a un adecuado aporte de oxígeno y glucosa. Los mecanismos de regulación del FSC son muy complejos, e incluyen factores químicos, miogénicos y neurogénicos⁷⁸.

Dentro de los factores químicos, los cambios en la tasa de consumo metabólico, la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) y la presión arterial de oxígeno (PaO_2) producen cambios en el ambiente bioquímico que generan ajustes en el FSC.

Desde hace más de un siglo se conoce que el incremento de la actividad neuronal produce un aumento local del metabolismo cerebral que se asocia a un incremento proporcional en el FSC, que se conoce como “*acoplamiento flujo-metabolismo*”⁷⁹. Este acoplamiento es probablemente el factor regulador del FSC más relevante clínicamente.

Aunque el mecanismo preciso por el que se produce el acoplamiento flujo-metabolismo no se ha definido exactamente, sí se conoce la implicación de diferentes moléculas relacionadas con el aumento de la transmisión sináptica, bien por su participación en el propio proceso (H^+ , K^+) o bien por ser el resultado del metabolismo del mismo (adenosina). Se ha demostrado que el incremento de los iones de hidrógeno y de potasio estimulan la vasodilatación^{80, 81}. La $PaCO_2$ es considerada el modulador vascular más potente del FSC. Los aumentos en la $PaCO_2$ producen aumentos en el FSC. Esta respuesta se mantiene incluso en presencia de hipotermia, lo que tiene una gran influencia en el FSC y tiene el potencial de alterar la autorregulación cerebral⁸². Sin embargo, la reactividad al CO_2 de las arterias cerebrales está mediada a través de la acción de los iones de hidrógeno, no por el CO_2 directamente. El mantenimiento de un pH adecuado es, por tanto, de vital importancia en el cuidado de la ventilación en la práctica clínica dado el papel principal del CO_2 en la regulación del FSC y en la conservación de la autorregulación cerebral; pequeñas perturbaciones pueden influir profundamente en la integridad neuronal durante las lesiones de isquemia/reperfusión en pacientes susceptibles en diferentes situaciones clínicas. El mecanismo por el que los iones de hidrógeno producen vasodilatación sigue siendo desconocido, aunque el óxido nítrico (NO) ha sido implicado dado que la respuesta vasodilatadora a

la hipercapnia y a la acidosis es atenuada por los inhibidores del NO^{83, 84}. Debido a que la hipoxia y la hipoglucemia no afectan a la vasodilatación inducida por la actividad neuronal, la atención se ha centrado también en los productos de la actividad neuronal como la adenosina. Los niveles extracelulares de adenosina se elevan rápidamente con la actividad neuronal, y la aplicación tópica de adenosina a la microcirculación produce vasodilatación⁸⁵. Además, la adenosina es liberada en respuesta a la administración de glutamato, un importante neurotransmisor de la corteza cerebral⁸⁶.

El *consumo metabólico cerebral* está determinado por diferentes fenómenos como el estado funcional del sistema nervioso, los fármacos anestésicos y la temperatura. El consumo metabólico disminuye durante el sueño y aumenta con la estimulación sensorial, las actividades mentales o, de forma extrema, con una crisis epiléptica. En líneas generales los fármacos anestésicos suprimen el consumo metabólico, con las excepciones de la ketamina y el óxido nitroso. El consumo metabólico disminuye un 6-7% por cada grado Celsius de temperatura que se reduce. Al igual que los fármacos anestésicos, la hipotermia puede causar una supresión total de la actividad del electroencefalograma (alrededor de 18-20°C). Sin embargo, en contraste con los fármacos anestésicos, la temperatura es capaz de producir un mayor descenso en la tasa de consumo metabólico, incluso después de que se haya producido la supresión del electroencefalograma. Esto se debe a que los fármacos anestésicos reducen solamente el componente del metabolismo asociado con la función neuronal, mientras que la hipotermia disminuye la utilización de energía asociada tanto a la función neuronal como al mantenimiento de la integridad neuronal.

El proceso por el que las arterias cerebrales, específicamente las arteriolas, mantienen constante el FSC en presencia de alteraciones en la presión de perfusión cerebral se conoce como “autorregulación de la presión cerebral”⁷⁸. La autorregulación permite que con presiones arteriales medias comprendidas entre 50 y 150 mmHg el FSC se mantenga constante. Por encima y por debajo de estos valores, sin embargo, el FSC varía intensamente con la presión de perfusión cerebral.

Los mecanismos exactos por los que se produce la autorregulación de la presión cerebral se desconocen. Se han postulado diferentes teorías, centradas en el endotelio, la musculatura lisa vascular y la innervación.

El *endotelio* es una fuente dinámica de moléculas vasomoduladoras. Además, se ha propuesto que el endotelio tiene propiedades mecanorreceptoras que le permitirían contribuir a la autorregulación y que dependen de las fuerzas de cizalladura y de la presión transmural.

La conocida como “*hipótesis miogénica*” de la autorregulación cerebral fue formulada por Bayliss en 1902 y se basa en las propiedades mecanorreceptoras de las propias células del músculo liso⁸⁷. Los trabajos más recientes se han centrado en los mecanismos transductores entre el estiramiento de la musculatura lisa vascular y la subsecuente vasoconstricción, particularmente en el papel jugado por los canales iónicos activados por estiramiento^{88, 89}.

Existe evidencia histológica y funcional que respalda la existencia de una *arborización nerviosa perivascular* muy extensa que participa en la regulación del FSC⁹⁰. Tanto la innervación directa de las arterias cerebrales como la

estimulación de los receptores adrenérgicos por simpaticomiméticos circulantes previenen los incrementos súbitos del FSC con la hipertensión y la hipercapnia. Bajo circunstancias fisiológicas normales el control neurogénico parece tener poca influencia en la autorregulación cerebral, predominando los otros mecanismos (vasomotor, químico y metabólico). Sin embargo, en circunstancias extremas, como la isquemia cerebral y la hemorragia subaracnoidea, esos mecanismos pueden verse superados, aumentando la importancia relativa del control neurogénico⁹¹.

Los mecanismos que regulan el FSC son, por lo tanto, muy complejos y todavía no se conocen totalmente.

El cerebro tiene unas reservas de oxígeno y sustratos muy limitadas por lo que es extremadamente sensible a las reducciones del FSC. Reducciones importantes en el FSC (por debajo de 10 ml/100 g/minuto) conducen a una muerte neuronal rápida.

1.3 OXIMETRÍA CEREBRAL

Las lesiones cerebrales por hipoxia/isquemia son una consecuencia de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno. La monitorización en tiempo real de la oxigenación cerebral puede proporcionar información terapéutica adecuada. La medición de la oxigenación cerebral se ha usado ampliamente para establecer el equilibrio entre la oferta y la demanda metabólica cerebral, pero los métodos tradicionales tienen importantes

limitaciones⁹². La ventana temporal es crítica de cara a prevenir o minimizar una lesión isquémica neurológica permanente, que puede ocurrir de forma desapercibida debido a que la detección de isquemia/hipoxia en tiempo real sigue siendo problemática.

La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS, del inglés “near-infrared spectroscopy”) es una técnica óptica no invasiva que tiene el potencial de superar las limitaciones de otras modalidades de monitorización cerebral, como la electroencefalografía o la ecografía Doppler transcraneal⁹³.

La técnica NIRS fue descrita por Franz Jöbsis en 1977, quien hizo 2 apreciaciones respecto a la luz cercana al infrarrojo (NIR). La primera, que la NIR (700-950 nm) puede atravesar tejidos biológicos debido a su relativa transparencia a la luz en este rango de longitud de onda y, la segunda, que diferentes moléculas biológicas, llamadas cromóforos, tienen un distinto espectro de absorción de la NIR⁹⁴.

Desde un punto de vista clínico, la oxihemoglobina (OHb) y la desoxihemoglobina (DHb) son los cromóforos más usados. La hemoglobina oxigenada y la no oxigenada tienen espectros de absorción de la NIR diferentes y característicos, por lo que sus concentraciones respectivas pueden ser calculadas en función de su absorción relativa de la luz a esas longitudes de onda. En un medio en el que no existe dispersión, en el que la luz viaja de forma lineal entre la fuente y el detector, existe una relación lineal entre la atenuación de la luz y la concentración absoluta de la sustancia de interés (como se describe en la ley de Beer-Lambert). Sin embargo, en un medio con alta dispersión, como el tejido biológico, tanto la absorción como la dispersión

de la luz contribuyen a su atenuación. Los diferentes dispositivos con técnica NIRS disponibles en el mercado utilizan dos abordajes distintos para contabilizar el efecto de la dispersión en la atenuación de la luz. Los sistemas de espectroscopia diferencial, poco usados en la práctica clínica habitual, asumen que la dispersión de la luz es constante y utilizan los cambios en la atenuación de la luz (asumiendo que son debidos únicamente a cambios en la absorción) para calcular las concentraciones en la OHb y DHb ⁹⁵. Los sistemas de espectroscopia con resolución espacial usan múltiples detectores para medir la atenuación de la luz como una función de la separación entre la fuente y el detector; combinando estas medidas con una estimación de la dispersión de la luz dependiente de la longitud de onda es posible determinar las proporciones relativas de OHb y DHb, de las que se calcula la saturación regional cerebral de oxígeno (rScO₂).

$$rScO_2 = \left[\frac{OHb}{OHb + DHb} \right] \cdot 100\%$$

Es importante señalar que la técnica NIRS interroga todo el tejido subyacente y mide, por lo tanto, la oxigenación de la hemoglobina en una combinación de sangre arterial, venosa y capilar. Los dispositivos existentes actualmente en el mercado están diseñados para ser colocados en la frente, a ambos lados de la línea media, en la parte correspondiente a cada lóbulo frontal, un territorio perfundido por las arterias cerebrales media y anterior. Al igual que con otras técnicas de monitorización regional cerebral, es imposible detectar cambios distantes al sitio monitorizado, sin embargo, la adecuada oxigenación cerebral global puede ser evaluada y la medida de la rScO₂ puede ser usada para detectar hipoxia/isquemia cerebral ^{96, 97}.

Existen diferentes dispositivos comerciales disponibles actualmente, entre los que se encuentran el INVOS 5100B (Somanetics Corporation), el sistema FORE-SIGHT (CAS Medical Systems) y el Nonin 7600 (Nonin Medical), los tres con uso aprobado por la FDA, y el NIRO (Hamamatsu Photonics) aprobado por la Unión Europea y ampliamente estudiado.

Los distintos dispositivos comerciales de oximetría cerebral asumen un ratio fijo de 70/30 o de 75/25 para la relación entre el volumen de sangre venoso y el volumen de sangre arterial, dependiendo del fabricante, y todos ignoran el volumen capilar porque es muy pequeño (aproximadamente un 2%). Una limitación de la aplicación clínica del NIRS es la contaminación con tejido extracraneal. Algunos dispositivos comerciales, como el INVOS, utilizan 2 detectores y un algoritmo basado en la sustracción para manejar este problema. Se asume que el detector más cercano al emisor recibe luz que ha pasado principalmente por el tejido celular subcutáneo, mientras que la luz que llega al detector más lejano ha pasado principalmente por el tejido cerebral. En términos generales, existe peso a favor del tejido cerebral cuando se aumenta el espacio entre el emisor y el receptor más de 4 cm ⁹⁸.

Hay una amplia variabilidad intra- e interindividual en la rScO₂. Los rangos basales considerados normales se encuentran entre 60% y 75%, con un coeficiente de variación para los valores basales absolutos de aproximadamente un 10% ⁹⁹. Esto quiere decir que la oximetría cerebral se usa mejor como una monitorización de tendencias, y que el establecimiento de umbrales absolutos para isquemia/hipoxia debe ser tratado con precaución.

Existe un interés creciente en la aplicación clínica de la tecnología NIRS, estimulado por evidencias recientes de que el tratamiento guiado por NIRS

puede mejorar los resultados en escenarios clínicos específicos, particularmente en aquellos en los que existe un riesgo mayor de lesión isquémica cerebral. El uso del NIRS ha demostrado una correlación entre valores bajos de $rScO_2$ y disfunción cognitiva, estancia hospitalaria prolongada y ACV perioperatorio, en pacientes sometidos a CEC para la realización de cirugía cardíaca¹⁰⁰⁻¹⁰². Asimismo, se ha demostrado que el establecimiento de un protocolo para la corrección de los valores alterados de $rScO_2$ y su aplicación evita la desaturación cerebral prolongada y está asociada con una incidencia significativamente menor de disfunción orgánica mayor¹⁰³.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Tras el análisis previo realizado, encontramos:

- Que aunque la prevalencia de la IC está aumentando, el pronóstico de los pacientes en sus fases avanzadas sigue siendo sombrío.
- Que a pesar de que el TxC es el tratamiento de elección en los pacientes con IC que no responden al tratamiento médico, la escasez de donantes y la existencia de otros factores que lo contraindican, como la edad avanzada y otras comorbilidades, hacen que su impacto epidemiológico sea irrelevante.

- Que los dispositivos de AMC constituyen una alternativa terapéutica válida en los pacientes con IC avanzada como puente al TxC y como terapia de destino, con nuevas indicaciones como el puente a la recuperación.
- Que existen dispositivos de AMC de tipo pulsátil y de tipo continuo, y que siguen existiendo dudas relacionadas con los efectos más fisiológicos del mantenimiento de un flujo pulsátil frente al mantenimiento de un flujo continuo.
- Que la incidencia de las complicaciones neurológicas asociadas a los dispositivos de AMC sigue siendo elevada y una parte importante de las mismas son de origen isquémico.

Los asertos previos nos han llevado a preguntarnos si existen diferencias en el flujo sanguíneo cerebral entre 3 diferentes dispositivos de asistencia ventricular izquierda.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este trabajo, nuestra finalidad es mostrar el efecto de diferentes dispositivos de AMC en el flujo sanguíneo cerebral. Para ello partimos de los siguientes asertos:

Aserto 1: Los sistemas de asistencia mecánica circulatoria son dispositivos mecánicos que suplen la función cardíaca como bomba y aseguran la perfusión sanguínea del organismo cuando el corazón no es capaz de hacerlo. Sin embargo, estos dispositivos se asocian con una alta incidencia de eventos adversos neurológicos, aumentando la morbilidad y mortalidad en los pacientes portadores de dichos dispositivos de AMC ⁶⁰

Aserto 2: En clínica humana, la isquemia cerebral es el evento adverso neurológico más frecuente en los pacientes portadores de los dispositivos de AMC, siendo la hipoperfusión cerebral una de las causas que lo produce ¹⁰⁴.

Aserto 3: Actualmente existen disponibles dispositivos de flujo pulsátil y flujo continuo, sin embargo, existe controversia sobre cuál de los dos flujos es más beneficioso para el organismo en lo referente a la perfusión de los órganos. Hasta el momento actual ningún estudio ha demostrado qué dispositivo de AMC proporciona un mejor flujo sanguíneo cerebral.

Aserto 4: Nuestro grupo de investigación centra su atención en la optimización de los sistemas de AMC en modelos experimentales. La nueva AMC de flujo pulsátil creada por Cañizo y colaboradores ⁴⁴, al presentar unas características especiales (una cámara de complianza de entrada que ayuda a descargar el ventrículo), nos hace pensar en la existencia de un efecto beneficioso con respecto a los demás dispositivos de AMC.

2.1. Hipótesis

Como hipótesis de trabajo (H1) sugerimos que existen diferencias en el flujo sanguíneo cerebral entre los distintos dispositivos de asistencia mecánica circulatoria estudiados (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza), asumiendo como hipótesis nula (H0) que no existen diferencias.

2.2. Objetivos

Objetivo principal:

Estudiar el flujo sanguíneo cerebral en diferentes dispositivos de AMC (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza) en un modelo experimental.

Objetivos secundarios:

- Estudiar el efecto de diferentes dispositivos de AMC (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza) en las variables hemodinámicas.
- Estudiar el efecto de diferentes dispositivos de AMC (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza) en las variables de la gasometría arterial.
- Estudiar el efecto de diferentes dispositivos de AMC (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza) en las variables hematológicas.
- Estudiar el efecto de diferentes dispositivos de AMC (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza) en las variables metabólicas.
- Comparar el flujo sanguíneo cerebral estimado por NIRS y por el método de microesferas de colores en diferentes dispositivos de AMC (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y el nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza).

2.3. PLANTEAMIENTO

En este trabajo, para el cumplimiento de los objetivos, se ha planteado el siguiente diseño:

- Se ha seleccionado como animal de experimentación el cerdo “minipig” macho.
- Se han establecido tres grupos de estudio, según el dispositivo de AMC colocado:
 - Dispositivo pulsátil Berlin Heart Excor
 - Dispositivo centrífugo Biomedicus
 - Dispositivo pulsátil con cámara de complianza
- Número de animales
- Método utilizado

Se han incluido 5 animales por grupo

Se ha seguido el siguiente método:

Bajo anestesia general y monitorización del gasto cardiaco continuo (GC) y de la saturación regional de oxígeno cerebral (rScO₂ en hemisferio cerebral derecho y en hemisferio cerebral izquierdo), se implantó un dispositivo de AMC diferente en cada grupo del estudio, y se

estimó el flujo sanguíneo cerebral mediante el método de microesferas de colores, administradas en 3 momentos de la experiencia:

- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs)
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia total (AT 30')
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30')

Se realizaron estudios hemodinámicos, gasometrías arteriales, hemograma y bioquímica, en 4 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (basal)
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs)
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia total (AT 30')
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30')

Se realizó el registro de la rScO₂ en 4 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (Basal)
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs)
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia total (AT 30')
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30')

Finalizado el estudio el animal fue sacrificado y se obtuvieron biopsias de los lóbulos frontales derecho e izquierdo para el estudio del flujo sanguíneo cerebral.

- *Método estadístico*

Las variables definidas para el estudio fueron:

1- *Variable principal*: flujo sanguíneo cerebral

2- *Variables secundarias*: saturación regional de oxígeno cerebral, variables hemodinámicas, gasométricas, metabólicas y hematológicas.

MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Material

3.1.1- Animal de experimentación

El animal utilizado en este estudio fue el cerdo “minipig”, macho. Estos animales pertenecen a una línea desarrollada por Sachs en el Instituto Nacional de la Salud en Bethesda (Maryland, Estados Unidos)¹⁰⁵ como modelo animal para la investigación en el trasplante de órganos, mediante la selección de tres genotipos homocigotos independientes en relación con el complejo mayor de histocompatibilidad.

Los animales proceden de la granja que el Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario (ITDA) de la Consejería de Medio Ambiente de la Comunidad de Madrid posee en el Complejo Agropecuario de Aranjuez. El ITDA es un establecimiento autorizado inscrito con el número EX 013-C en el Registro Oficial de Establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales para la experimentación y otros fines científicos de la Comunidad de Madrid según la Orden de 4 de agosto de 1989 (BOCM de 24 de agosto). En este centro los cerdos se encuentran en instalaciones construidas específicamente para ganado porcino, similares a las de una granja convencional, que garantizan su bienestar. El traslado del cerdo desde la granja hasta las instalaciones de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se realiza 24 h antes del procedimiento quirúrgico en una jaula individualizada, en la que permanece

hasta el momento de la intervención. El animalario dispone de un ambiente controlado con temperatura de 20-22°C y humedad relativa del 55%.

El manejo de los animales se realizó siguiendo la normativa legal según el Real Decreto 1201/2005, de 10 de Octubre, BOE de 21 de Octubre de 2005 de protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) que incorpora las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la CEE respecto a dicha protección, de la Directiva del Consejo 86/609/CEE (Leg.CC.EE. 4390) aprobada el 24 de Noviembre de 1996.

Fue concedida la aprobación del comité de experimentación animal y del comité de investigación de la institución.

3.1.2- Quirófano e instalaciones

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con número de registro ES280790000087.

Las experiencias fueron realizadas en el quirófano (fig. 2). Este incluye dos mesas quirúrgicas que permiten buena movilidad en todos los planos del espacio, cuatro lámparas quirúrgicas de alta intensidad y equipo de instrumental quirúrgico estándar así como material de microcirugía, material específico de cirugía cardíaca y material anestésico.

El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio de biología molecular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental.

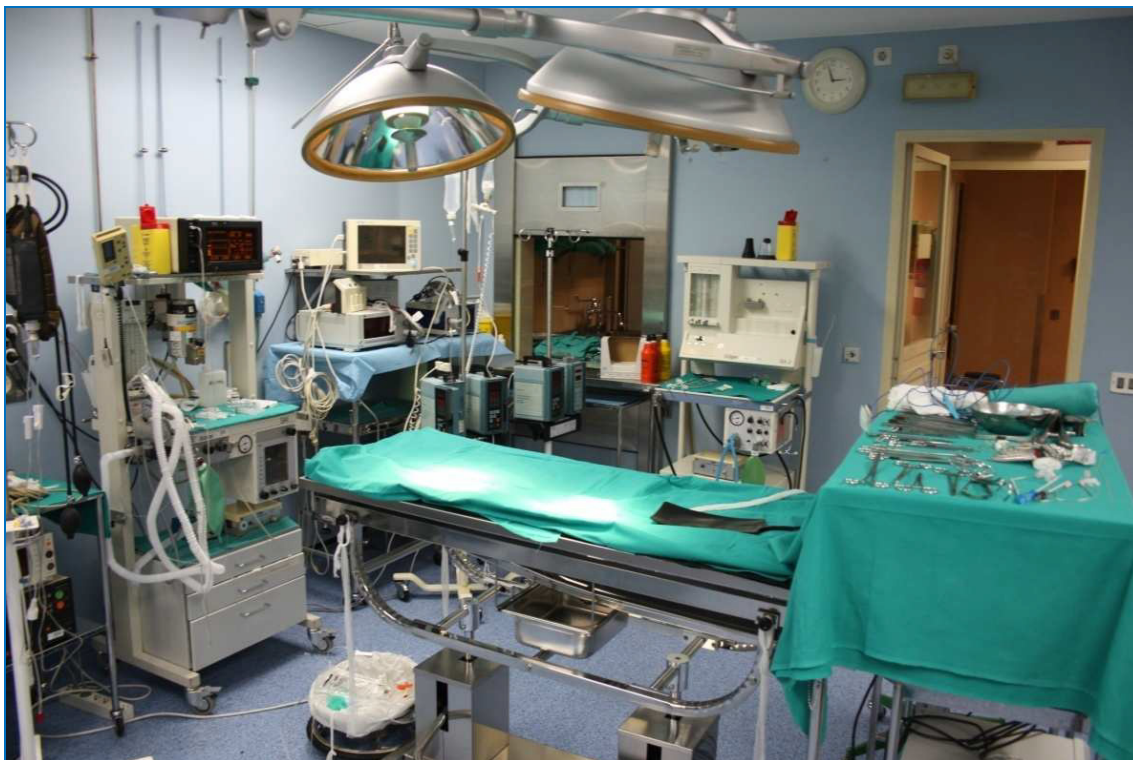


Fig. 2. Quirófanos de la Unidad de Cirugía Experimental del H.G.U. Gregorio Marañón

3.1.3- Fármacos anestésicos

- Ketamina (Ketolar® 50mg/ml; Parke-Davis, Madrid, España)
- Sulfato de Atropina (Atropina® 1mg/ml; Braun Medical, Tarragona, España)
- Propofol (Diprivan® 1%, Astra Zeneca, Madrid, España)
- Fentanilo (Fentanest® 0,15 mg/3 ml, Kern Pharma, Barcelona, España)
- Besilato de atracurio (Tracrium® 25 mg/2,5 ml, GlaxoSmithKline, España)

3.1.4- Sistemas de monitorización: hemodinámica, ventilatoria y cerebral

Monitorización Hemodinámica

- Monitor con electrocardiograma continuo y presión arterial invasiva (Siemens SC 9000, Siemens Medical Systems, MA, Estados Unidos)
- Catéter de arteria pulmonar (7.5 F Swan-Ganz CCombo catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos)
- Monitor de gasto cardíaco continuo y oximetría (Vigilance, Edwards Critical-Care Division, Irvine, California, Estados Unidos)
- Desfibrilador con palas externas e internas (HVE, Miami, Estados Unidos)

Monitorización Ventilatoria

- Respirador Dräger SA 1 (Dräger Medical AG, Lübeck, Alemania)
- Capnógrafo Ohmeda 5250 RGM con pulsioximetría (General Electric Health Care, Estados Unidos)
- Analizador de gases en sangre (GEM® Premiere 3000, Virginia, Estados Unidos)

Monitorización Cerebral

Sistema INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, MI, Estados Unidos)

Este sistema permite la medición no invasiva de la $rScO_2$ de forma continua. La oximetría cerebral determina las variaciones de la $rScO_2$ en la región cubierta por un sensor, el cual está compuesto por un diodo de emisión de luz que genera dos ondas de un espectro cercano al infrarrojo, y dos detectores de superficie situados a una distancia de 3 y 4 cm cada uno del foco de luz. Estas dos ondas de luz penetran más allá de la duramadre (aproximadamente 3-4 cm), analizándose la sustancia gris y blanca más superficial de la corteza frontal. Tanto el emisor como los dos fotodetectores están montados sobre un material adhesivo que se coloca sobre la región frontal de la cabeza. Tras el rasurado de la zona a estudio y previa limpieza con una solución alcohólica se colocan dos adhesivos en la piel correspondiente a ambos lóbulos frontales, uno a cada lado de la línea media, para la monitorización de los dos hemisferios cerebrales. El sistema realiza 15 mediciones por segundo, y el valor mostrado en la pantalla se actualiza cada 4 segundos. La luz cercana al infrarrojo es absorbida por la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina y el resto de la luz es captada por los fotodetectores, obteniéndose el valor de $rScO_2$ (fig.3).



Fig.3. Monitor INVOS 5100

3.1.5- Dispositivos de asistencia mecánica circulatoria

1. Dispositivos utilizados en este estudio:

- Berlin Heart Excor (Berlín Heart®, Berlín, Alemania)
- Biomedicus 540 (Medtronic®, Minneapolis, Estados Unidos)
- Bomba Tubular (Laboratorio de Circulación Artificial, Unidad de Medicina y Cirugía experimental, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España): dispositivo pulsátil con cámara de complianza.

Berlin Heart Excor

La asistencia ventricular Berlin Heart Excor es un dispositivo neumático, pulsátil y de posición paracorpórea, que ofrece asistencia univentricular y biventricular. La bomba consiste en una carcasa de poliuretano, cuyo interior está dividido (por una membrana dispuesta en tres capas) en una cámara neumática y otra hemática. La superficie en contacto con la sangre está recubierta con material de baja trombogenicidad, llamado Carmeda® (Bioactive Surface). El Berlin Heart Excor está equipado con dos válvulas, una de entrada y otra de salida, de forma que los flujos sean unidireccionales y la bomba funcione de forma eficiente. Dichas válvulas pueden ser de dos tipos: mecánicas monodisco o válvulas de poliuretano; por lo general se prefieren las de poliuretano en tamaños pediátricos (fig. 4 y 5).

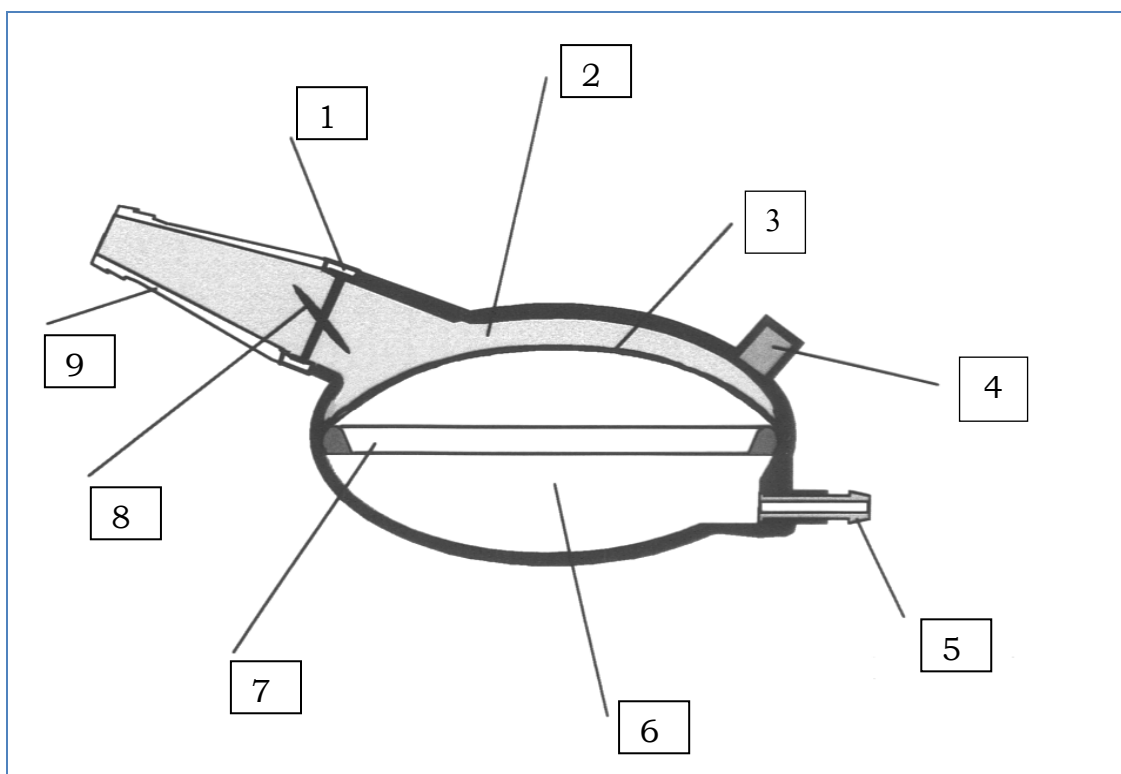


Fig. 4. Esquema Berlin Heart Excor. 1.-Conector de sujeción, 2.-Cámara hemática, 3.-Diafragma con triple membrana, 4.-Dispositivo de purgado, 5.-Conexión neumática, 6.-Cámara neumática, 7.-Anillo estabilizador, 8.-Válvula mecánica monodisco, 9.-Conector de titanio.



Fig.5. Berlin Heart Excor implantado.

En nuestro modelo experimental usamos un ventrículo (bomba) en posición izquierda.

El dispositivo es controlado desde una consola donde se encuentran los compresores neumáticos y el programa de ordenador que regula el funcionamiento integrado de la asistencia.

Bomba Tubular (dispositivo pulsátil con cámara de complianza)

Dispositivo pulsátil, neumático, paracorpóreo, univentricular o biventricular que constituye un tipo de asistencia ventricular temporal. El prototipo fue diseñado y fabricado en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (inventor: Dr. Juan Francisco del Cañizo)⁴⁴.

La bomba tubular está formada por dos cámaras (cámara de complianza y cámara pulsátil) conectadas mediante un tubo de silicona, y dos cánulas (una de entrada y otra de salida de la sangre). También presenta dos válvulas de activación neumáticas que se localizan en la entrada y la salida de la cámara pulsátil. El funcionamiento del dispositivo se realiza a través de una consola informatizada.

Cámara pulsátil (cámara impulsora de la sangre) (fig. 6A): es un tubo elástico de poliuretano dentro de una carcasa rígida de metacrilato conectado a una consola. Esta consola regula la aplicación de vacío o presión positiva según el momento del ciclo de la bomba tubular. El volumen desplazado en cada ciclo es de aproximadamente 50 ml de sangre.

Cámara de complianza (cámara de reservorio auricular) (fig. 6B): es un tubo elástico de poliuretano, sin embargo de paredes más delgadas con respecto a la cámara pulsátil. Durante el llenado de la cámara pulsátil mediante vacío, la cámara de reservorio se colapsa por el paso de la sangre a la cámara pulsátil. Durante el impulso la válvula de entrada se cierra y la cámara reservorio recupera su volumen por sus propiedades elásticas, drenando la cavidad cardiaca a la que se encuentre conectada. La cámara de complianza

actúa de filtro entre la cámara pulsátil y el ventrículo nativo, mejorando la descarga del ventrículo.

El sistema de válvulas consiste en cilindros neumáticos que movilizan dos piezas metálicas y ocluyen el tubo de silicona a la entrada (fig. 6D1) y salida (fig. 6D2) de la cámara pulsátil.

Las cánulas de entrada (fig. 6E y 7A) y salida (fig. 6F y 7B) de la bomba tubular, así como la conexión entre ambas cámaras (fig. 6C) están compuestas por tubos de silicona con diámetro interno de 12.7 mm y un grosor de pared de 2.4 mm. El tubo que conecta ambas cámaras está reforzado con material metálico anillado para evitar acodaduras e interrupción del flujo.

La consola de control se ha fabricado con un microprocesador C8051F206 (Silicon Laboratoires, Inc, Austin, TX, Estados Unidos). Desde esta consola se programa el nivel de presión positiva y negativa en la cámara pulsátil, así como diferentes niveles de sincronización con la actividad eléctrica cardiaca, siendo posible regular los periodos de sístole y diástole del dispositivo para un funcionamiento más adecuado.

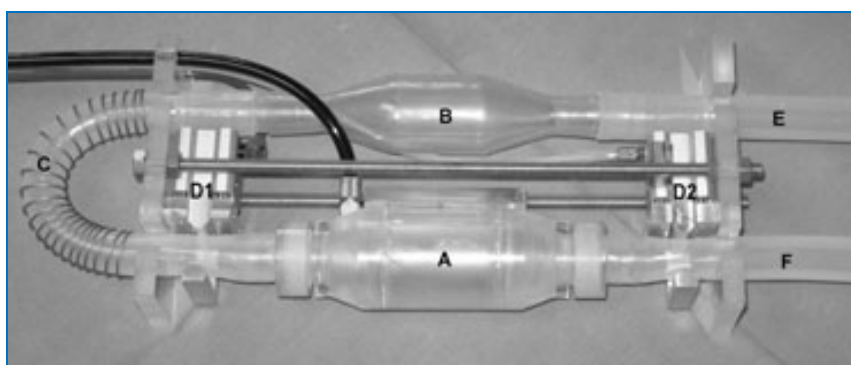


Fig. 6. Dispositivo pulsátil con cámara de complianza

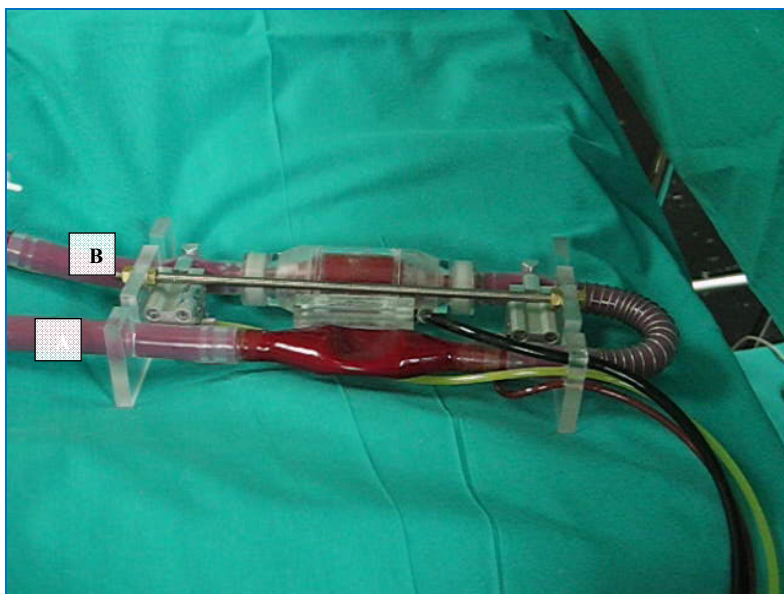


Fig. 7. Dispositivo pulsátil con cámara de complianza implantada. Entrada flujo sanguíneo desde el ventrículo nativo (A) y Salida flujo sanguíneo hacia la aorta (B).

Bomba Biomedicus

La bomba Biomedicus es un dispositivo de flujo continuo, de localización extracorpórea, siendo posible la asistencia univentricular o biventricular

La bomba Biomedicus está compuesta de una estructura acrílica rígida no móvil, con una entrada y salida dispuestas entre ellas en ángulo recto. El mecanismo móvil o impulsor está compuesto de varios conos paralelos que son impulsados magnéticamente mediante un motor externo dispuesto en la consola de control. Dicho motor impulsa el disco metálico localizado en la base del dispositivo mediante fuerzas magnéticas, por lo que no existe una continuidad entre el motor y el disco metálico de la bomba (fig. 8).

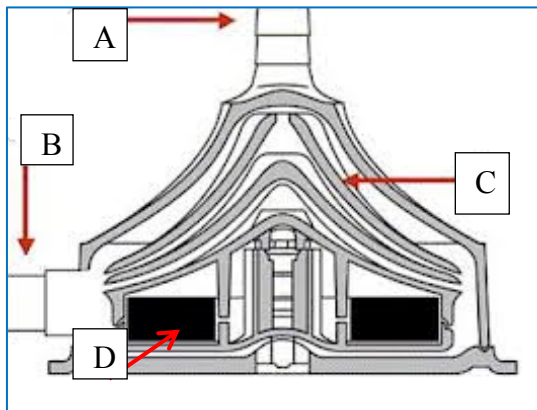


Fig. 8. Esquema y fotografía de bomba Biomedicus: **A.**Entrada del flujo, **B.**Salida del flujo, **C.**Conos (rotor), **D.** Disco metálico impulsor

Tras el purgado de la bomba y la conexión con las cánulas de entrada y salida, ésta es acoplada al motor de la consola (fig. 9).



Fig. 9. Bomba Biomedicus implantada. **A.**-Cánula de entrada del flujo sanguíneo desde el ventrículo. **B.**-Cánula de salida del flujo sanguíneo hacia la aorta

2. Consolas de control

Consola BCM 3200 (Biomed® S.A., España) para los dispositivos Berlin Heart y Bomba Tubular

Esta consola de mando permite el ajuste de múltiples variables, entre las que se encuentran: frecuencia, tiempo de sístole y de diástole, presión de vacío, presión neumática, así como funcionamiento síncrono y asíncrono (fig. 10).



Fig. 10. Consola BCM 3200

Consola Biomedicus (Medtronic Biomedicus®. Inc, Eden Prairie Minn.) para la bomba centrífuga Biomedicus (fig. 11).

Esta consola incluye el motor donde se adapta la bomba centrífuga en su parte frontal.

El panel de mandos presenta una gran simplicidad, ya que este tipo de bomba modifica el flujo dependiendo de las revoluciones del motor. También dispone de un sistema de alarmas para evitar una elevada presión negativa en el circuito, así como un sistema de parada si se detecta aire en interior del circuito, lo cual conllevaría un elevado riesgo de embolismos aéreos.



Fig. 11. Consola Biomedicus

3. Cánulas

En posición arterial se utilizó una cánula de fabricación propia, compuesta por una prótesis de PTFE (Goretex®) de 10 mm de diámetro unida a un conector de policarbonato Jostra 3/8-1/2 (MAQUET GmbH & Co. KG). Para el drenaje del VI se utilizó una cánula Medtronic ultraflex de 23 F (Medtronic Inc, Minneapolis, Estados Unidos). Esta cánula está diseñada originalmente para el drenaje venoso de la aurícula derecha durante la circulación extracorpórea. Está perforada en una sola etapa, con pared fina anillada, resistente al acodamiento. La punta es multiperforada, y ofrece un buen perfil de succión si se posiciona adecuadamente (para ello se realizó una marca para

calcular la profundidad de colocación de la misma). Para su conexión a la asistencia se utilizó un conector de policarbonato Jostra 3/8-1/2 (Maquet GmbH & Co. KG).

4. Sistema de registro

Transductores de presión

Transductores de presión (Edwards Lifesciences, Irving, California, Estados Unidos) para monitorizar la presión en la cánula de entrada y en la de salida del dispositivo.

Medidores de flujo

Medidores ultrasónicos del flujo sanguíneo, desarrollados en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital General universitario Gregorio Marañón. Basados en placas electrónicas DIGIFLOW EXT1 (EMTEC®, Alemania) que se montan en soportes metálicos y se les añaden interfases con la electrónica apropiada para visualizar la medida de flujo. Las placas están provistas de una salida analógica que es la que utiliza el sistema de registro para monitorizar el flujo instantáneo. Colocamos un sensor de flujo en la cánula de salida del dispositivo, de modo que pudimos monitorizar y registrar de forma continua el flujo de la AMC.

Software

Para el control del dispositivo de asistencia usamos un ordenador portátil convencional conectado a un registrador que integra las señales de entrada y

las incorpora al software (presiones, flujos). El software de registro y control de la asistencia fue diseñado en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Cirugía Experimental del HGUGM.

3.1.6- Marcadores de flujo sanguíneo cerebral: microesferas de colores

En nuestro estudio se utilizaron microesferas coloreadas para determinar la distribución del flujo en los lóbulos frontales cerebrales derecho e izquierdo (Dye-Trak, Triton Technology Inc., San Diego, California, Estados Unidos). Las microesferas tienen un diámetro de 12 micras, inyectándose 1,5 millones de microesferas en cada momento del estudio.

REACTIVOS

- Alcohol Etílico (ETOH) (Sigma-Aldrich 27,074-1)
- Tween 80 (Sigma-Aldrich 27,436-4)
- Triton X-100 (Sigma-Aldrich 27,074-1)
- Hidróxido Potásico, pellets (FW 56,11) (Sigma-Aldrich 22,147-3)
- Ácido Clorhídrico 37% (Sigma-Aldrich 25,814-8)
- Azida sódica (FW 65.01) (Sigma-Aldrich 19,993-1)
- Dimetil Formamida (DMF) (Sigma-Aldrich 15,481-4)
- Etanol Acidificado (1l Etanol + 2 ml Ácido Clorhídrico)

SOLUCIONES

1. Solución para la digestión alcalina (1M SDA):

1. Poner 2000 ml de agua destilada en un vaso de precipitado de 2 litros.
2. Colocar sobre un agitador magnético con calefactor (a unos 50°C de temperatura).
3. Poner en el vaso un imán de agitación y comenzar a agitar a alta velocidad.
4. Añadir 112,22 gramos de pellets de hidróxido potásico al agua y agitar hasta que la solución esté clara.
5. Desconectar el calefactor y continuar agitando hasta que se alcance la temperatura ambiente.
6. Guardar la solución en botellas de plástico.

2. Solución acidificada de etanol

1. En un vaso de precipitado poner 1 litro de Etanol.
2. Añadir 2 ml de Ácido Clorhídrico (HCL al 37%) y agitar.
3. Guardar en botella de plástico.
4. Solución de HCL al 37% en Etanol al 0.2% volumen/volumen.

3. Solución Triton® X-100 al 10%

1. Poner 1800 ml de agua destilada en un vaso de precipitado de 2 litros.
2. Colocarlo en un agitador magnético con calefactor ajustado a unos 50° C.
3. Colocar un imán agitador y agitar a alta velocidad.
4. Añadir 0,20 gramos de Azida Sódica al agua destilada.
5. Añadir 200 ml de Triton® X-100 y agitar hasta que la solución esté clara.
6. Desconectar el calefactor y dejar enfriar agitando hasta que la solución alcance la temperatura ambiente.
7. Guardar en botella de plástico.

4. Solución Tween® 80 al 10%

En un tubo de polipropileno de 15 ml añadir 4,5 ml de agua destilada y 0,5 ml de Tween® 80. Poner en un agitador rotatorio durante 15 minutos.

5. Solución Tween® 80 al 0.05%/Solución Salina (solución transportadora de microesferas, STM)

Mezcla de 99.5 ml de suero salino con 0.5 ml de la Solución Tween® 80 al 10%. Esta solución se utiliza para disolver las microesferas antes de inyectarlas.

MATERIAL

- 50 ml de STM
- 4 tubos de polipropileno de 15 ml
- Jeringas de 2, 5 y 10 ml (BD Plastipak[®], Becton Dickinson, S.A., Madrid, España)
- Agujas intravenosas 21 G 0,82 mm x 25,4 mm (Monojet Magellan[®], Tyco Healthcare Group LP, Estados Unidos)
- Espectrofotómetro (Jenway[®] 6305, Reino Unido)
- Centrífuga refrigerada (Heraeus[®], España)

PREPARACIÓN DE LOS TUBOS DE MICROESFERAS

1. Marcar los tubos con los colores de las microesferas que van a llevar.
2. Añadir a cada tubo 5 ml de STM.
3. Añadir 1.5 ml de microesferas amarillas al tubo de amarillas.
4. Añadir 1.5 ml de microesferas naranjas al tubo de naranjas.
5. Añadir 1.5 ml de microesferas violetas al tubo de violetas.
6. Enrasar todos los tubos a 10 ml con STM.
7. Tapar los tubos y agitar.
8. Dejar en nevera hasta su utilización.

3.2. Método

3.2.1. Método anestésico

Inicialmente se premedicó al animal con ketamina (20 mg/kg) IM y atropina (0,04 mg/kg) IM. Posteriormente se procedió a la realización de la anestesia general aplicando el siguiente protocolo:

- 1- Monitorización electrocardiográfica continua para la obtención de la variable:

FC: frecuencia cardiaca.

- 2- Colocación del pulsioxímetro en la oreja del animal para la obtención de la variable:

SatO₂: saturación arterial de oxígeno.

- 3- Colocación de dos sensores del INVOS, uno en el lóbulo frontal derecho y otro en el izquierdo para el estudio de las variables:

rScO₂ R: saturación regional de oxígeno cerebral derecha

rScO₂ L: saturación regional de oxígeno cerebral izquierda

- 4- Canalización de la vena marginal de la oreja

- 5- Inducción anestésica con propofol 4 mg/kg IV y fentanilo 2,5 µg/kg IV

6- Intubación orotraqueal y conexión al respirador en modo ventilación mecánica controlada por volumen con fracción inspirada de oxígeno de 1 y volumen corriente de 6-12 ml/kg para mantener normocapnia.

7- Mantenimiento anestésico con propofol 11-13 mg/kg/h, fentanilo 2,5 µg/kg/30 min y besilato de atracurio 0,3 mg/kg/30 min.

8- Canalización de la arteria femoral derecha mediante técnica de Seldinger para el estudio de la variable:

. PA_m: presión arterial media sistémica

9- Canalización de la yugular interna derecha mediante técnica de Seldinger y colocación del catéter de arteria pulmonar para la obtención de las variables:

- PAP_m: presión arterial pulmonar media
- PVC: presión venosa central
- PCP: presión capilar pulmonar
- GC: gasto cardiaco continuo
- I_C: índice cardiaco
- SvO₂: saturación venosa mixta
- RVS: resistencia vascular sistémica
- IRVS: índice de resistencia vascular sistémica
- RVP: resistencia vascular pulmonar

- IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar
- VS: volumen sistólico
- IVS: índice volumen sistólico
- T^a: temperatura

En los 4 momentos del estudio se realizaron:

1- Gasometrías arteriales para el estudio de las variables:

- PaO₂ : presión arterial de oxígeno
- PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono
- HCO₃⁻: bicarbonato
- SatO₂: saturación arterial de oxígeno
- pH

2- Bioquímica para el estudio de las variables metabólicas:

- Ácido láctico
- Glucemia

3- Hemograma para el estudio de las variables hematológicas:

- Hb: hemoglobina
- Hcto: hematocrito

3.2.2. Procedimiento quirúrgico

En todas las experiencias se aplicó el siguiente protocolo quirúrgico:

1. Realización de esternotomía media (con sierra portátil Stryker), con disección por planos hasta el esternón, realizándose hemostasia del músculo y del plano celular subcutáneo con electrocauterio (Valleylab).

2. Una vez expuesto el mediastino anterior se colocó un separador (de Finocchietto), y se realizó resección del timo. En este punto de la intervención las dos venas mamarias internas se disecaron y ligaron para evitar laceraciones accidentales y pérdida de sangre, permitiendo una mayor separación de las tablas esternales sin riesgo de lesión de la vena innominada. Posteriormente se realizó la apertura del pericardio en T invertida, colocando puntos firmes de tracción consiguiendo una adecuada exposición del corazón.

3. Colocación de un “abbocath” 14G en la orejuela izquierda para administrar la solución de las microesferas de colores, vía idónea para una adecuada homogenización y distribución posterior por los tejidos ¹⁰⁶.

4. Separación de la arteria pulmonar y aorta para realizar posteriormente un clampaje lateral de la aorta (fig. 12).

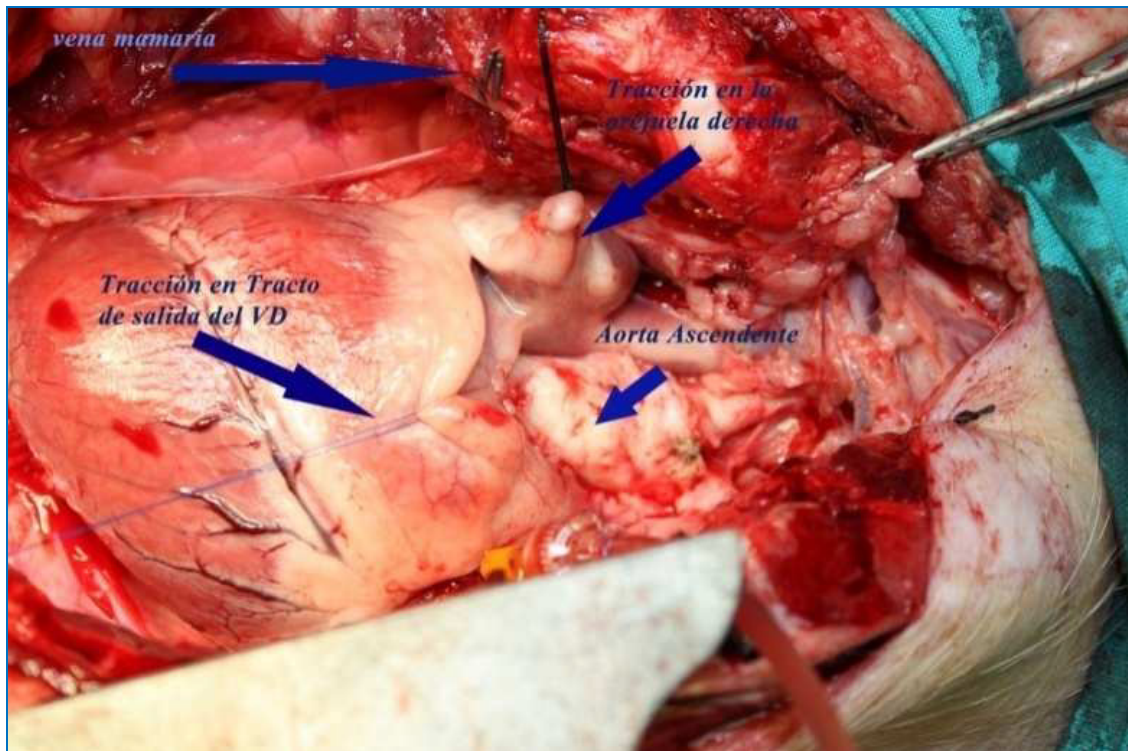


Fig. 12. Separación aorta y arteria pulmonar

5. Administración de heparina sódica IV al animal (4 mg/kg).

6. Cinco minutos después de la administración de la heparina se realizó el clampaje aórtico. Posteriormente se realizó una aortotomía longitudinal de 1,5 cm (fig. 13), y la anastomosis de la cánula eferente a la aorta (mediante sutura de polipropileno de 5/0, Prolene) (fig. 14B).

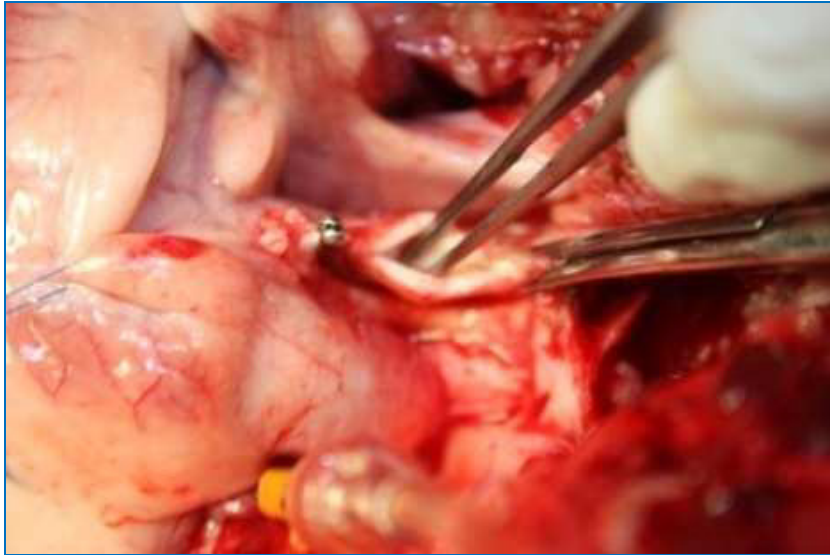


Fig. 13. Aortotomía longitudinal

7. Tras completar la anastomosis se colocó un “clamp” de tubos en la cánula y se procedió al desclampaje lateral aórtico.

8. Se implantó la cánula aferente en el VI. Para ello se realizaron dos suturas circulares o en “bolsa de tabaco” en la punta del ventrículo izquierdo (usando una sutura de polipropileno de 3/0, Prolene) y se insertó la cánula aferente (fig. 14A).

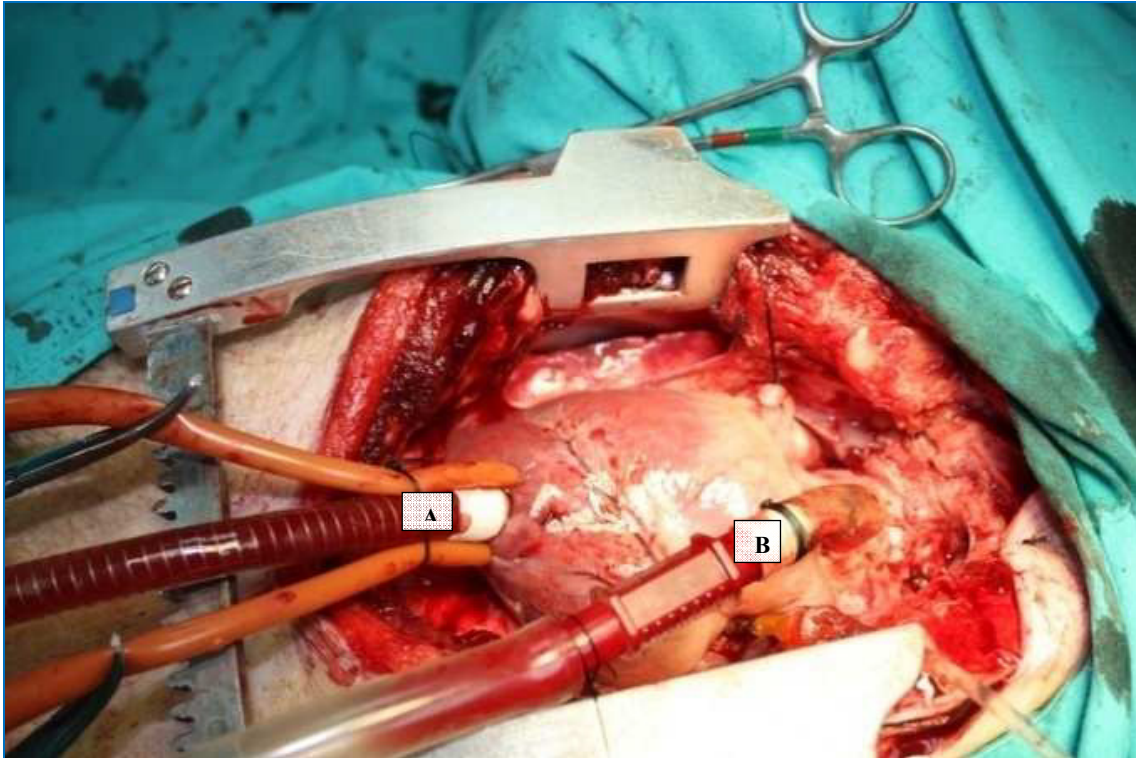


Fig. 14. Cánulas. A.-Cánula de drenaje ventrículo izquierdo (aferente). B.-Cánula aórtica (eferente)

3.2.3. Método de microesferas

En este estudio se utilizaron microesferas para medir el flujo sanguíneo cerebral ¹⁰⁷.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La inyección de microesferas de colores se realizó a través de la aurícula izquierda del animal

MOMENTOS ADMINISTRACIÓN MICROESFERAS

Las microesferas se administraron en 3 momentos del estudio:

- Momento inicial (una vez colocada la asistencia, antes de su puesta en marcha): microesferas AMARILLAS
- Asistencia Total (después de 30 minutos de asistencia total): microesferas NARANJAS
- Asistencia Parcial (después de 30 minutos de asistencia parcial): microesferas VIOLETAS

ÓRGANO A ESTUDIAR

Se estudió el cerebro (ambos lóbulos frontales).

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO

Una vez obtenidas las muestras de cerebro se aplicó el siguiente protocolo:

Obtención y almacenamiento

Obtener una muestra de tejido cerebral de unos 3 gr (de cada lóbulo frontal) y colocarla en un tubo de polipropileno de 15 ml. Las muestras pueden permanecer en nevera (0-4°C) durante 2-3 días o pueden permanecer a temperatura ambiente durante cortos periodos de tiempo.

Procedimiento de control

Añadir 10.000 microesferas azules de control (100 μ l) de una solución control de microesferas azules agitadas constantemente a cada tubo.

Protocolo Digestión Alcalina

1. Se añaden 6 ml de SDA a los tubos de 15 ml. Posteriormente se colocan los tubos en una estufa a 50°C durante toda la noche. Por la mañana se abren los tubos para dejar escapar el gas acumulado, y después se agitan en vórtice durante 15-30 segundos. La mezcla de tejido deberá estar completamente homogeneizada, y los tubos se colocarán de nuevo en la estufa durante 1 hora más.

2. Después de la hora adicional, repetir la agitación con vórtice. Inspeccionar los tubos y si aparecen partículas de tejido sin digerir repetir el procedimiento con la estufa a 60°C hasta la digestión total.

3. Cuando haya finalizado el proceso de digestión, retirar los tubos de la estufa y rellenarlos con agua destilada a 50°C hasta la marca superior del tubo. Tapar los tubos y mezclarlos bien con agitación manual e inversión.

4. Centrifugar los tubos 15 minutos a 1500 g (2500 rpm) y aspirar el sobrenadante verde-marrón de cada tubo sin aspirar el pellet.

5. Resuspender el pellet con 10% Tritón X-100. Usar 12 ml en los tubos de 15 ml. Los pasos siguientes requerirán sonicación o agitación con vórtice para ayudar al proceso de digestión. Como se procesa cerebro se sustituye el Tritón al 10% por Tritón al 15% y se repiten los pasos 5 y 6 dos veces.

6. Centrifugar otra vez los tubos 5 minutos a 1500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

7. Resuspender el pellet con Etanol acidificado (EA). Usar 12 ml en los tubos de 15 ml. Mezclar con el vórtice o el sonicador para deshacer el pellet. Limpiar el sonicador con alcohol después de cada utilización.

8. Centrifugar los tubos 5 minutos a 1500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

9. Resuspender el pellet con alcohol etílico. Usar 12 ml en los tubos de 15 ml. Mezclar con el vórtice o el sonicador para deshacer el pellet. Limpiar el sonicador con alcohol después de cada utilización.

10. Centrifugar otra vez los tubos 5 minutos a 1500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

Recuperación de las microesferas y análisis del colorante

Antes de realizar el análisis de los colorantes de microesferas se realizó la calibración de la línea base del espectrofotómetro. Esta calibración se realizó con un “scan” con solo disolvente en la cubeta. El “scan” se realizó sobre las longitudes de onda de 350 a 700 nm.

Protocolo de Recuperación de microesferas y colorante por evaporación:

1. Dejar evaporar el pellet y la pequeña cantidad de Alcohol Etílico a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación se puede acelerar con una estufa a 50°C pero si se superan los 50° el tubo de plástico puede absorber algo del colorante.

2. Añadir 250 µl del disolvente (DMF) a las microesferas secas en cada tubo y agitar con vórtice.

3. Dejar reposar los tubos durante 15 minutos como mínimo para permitir que el disolvente extraiga el colorante de todas las microesferas.

Agitar los tubos con vórtice otra vez y centrifugarlos a 1500 g durante 5 minutos para formar un pellet con las microesferas vacías y cualquier resto remanente. Aspirar el sobrenadante con una pipeta Pasteur cuidadosamente para no aspirar nada del pellet del fondo.

4. Colocar el sobrenadante en la cubeta del espectrofotómetro para medir la absorbancia.

-	Amarillo	448 nm
-	Naranja	532 nm
-	Violeta	594 nm
-	Azul	670 nm

CÁLCULO DEL NÚMERO DE MICROESFERAS

El cálculo del número de microesferas se basa en la absorbancia de una solución control de 5.000 microesferas (ME) para cada color utilizado.

- 1- El número absoluto de microesferas de una muestra se obtiene dividiendo su absorbancia por la absorbancia de 5.000 microesferas del mismo color multiplicado por 5.000.

$$\text{Nº ME (muestra)} = \text{Abs (muestra)} / \text{Abs (5000 ME)} * 5.000$$

- 2- Una vez calculado ese número hay que corregirlo por el número de microesferas azules de control. A cada tubo con la muestra de tejido se le añaden 10.000 microesferas azules de control para estimar las microesferas que se pueden perder durante el procesado de las muestras.

$$\text{N}^{\circ} \text{ME (corregidas por azules)} = \text{N}^{\circ} \text{ME (muestra)} / \text{N}^{\circ} \text{ME (azules)} * 10^5$$

- 3- La siguiente corrección la efectuamos por el número de microesferas que se inyectan al animal. Se han inyectado 4,5 millones de microesferas en cada inyección.

$$\text{N}^{\circ} \text{ME (por millón)} = \text{N}^{\circ} \text{ME (corregidas por azules)} / \text{millones de ME inyectadas}$$

- 4- Por último debemos corregir el número de microesferas por gramo de tejido analizado:

$$\text{N}^{\circ} \text{ME (por millón y gr)} = \text{N}^{\circ} \text{ME (por millón)} / \text{peso en gr de la muestra de tejido}$$

Se obtiene al final el número de microesferas por millón y gramo de tejido.

Para el estudio del FSC se ha calculado el porcentaje de variación de las microesferas a los 30 minutos de asistencia total y a los 30 minutos de

asistencia parcial respecto al momento inicial de referencia (antes de iniciar la asistencia).

3.2.4. Desarrollo de las experiencias

Los animales fueron asignados a uno de los 3 grupos de estudio (dispositivo pulsátil Berlin Heart, dispositivo centrífugo Biomedicus o dispositivo pulsátil con cámara de complianza). Una vez anestesiado el animal y colocado el dispositivo de AMC, se comenzó la experiencia propiamente dicha.

El catéter de arteria pulmonar nos permitió medir el gasto cardiaco (previo al funcionamiento de la AMC), valor que nos sirvió como referencia del gasto cardiaco basal, que utilizamos para estimar el flujo en asistencia total y parcial.

Para la asistencia total ajustamos los parámetros del dispositivo de AMC para conseguir un flujo como el gasto cardiaco basal. Estos ajustes fueron controlados principalmente por el sensor de flujo colocado en la cánula eferente del dispositivo de AMC, aunque le dimos mucho valor a la información visual de la membrana del dispositivo. Un observador entrenado es capaz de estimar cómo es la función de llenado y vaciado del dispositivo únicamente fijándose en la membrana de la asistencia. El dispositivo de AMC permaneció en fase de asistencia total durante 30 minutos.

Posteriormente, pasamos a la fase de asistencia parcial, para ello ajustamos el flujo de la asistencia para conseguir el 50% del gasto cardiaco

basal. El dispositivo de AMC permaneció en fase de asistencia parcial durante 30 minutos.

Mediciones

Se administraron microesferas de colores en 3 momentos de la experiencia:

- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs)
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia total (AT 30')
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30')

Se realizaron estudios hemodinámicos, gasometrías arteriales, hemograma y bioquímica, en 4 momentos de la experiencia:

- Antes del clampaje aórtico (basal)
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs)
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia total (AT 30')
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30')

Se registró la medida de la $rScO_2$ en 4 momentos de la experiencia:

- Antes del clampaje aórtico (basal)
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs)
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia total (AT 30')
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30')

Finalizado el estudio el animal fue sacrificado con cloruro potásico y se obtuvieron biopsias del lóbulo frontal derecho e izquierdo para el estudio del flujo sanguíneo cerebral.

3.2.5. Método estadístico

El presente trabajo tiene como objetivo principal estudiar el flujo sanguíneo cerebral en diferentes dispositivos de AMC en un modelo experimental.

Desde el punto de vista estadístico, la metodología aplicada para poder responder a la hipótesis de este trabajo se centrará en los modelos experimentales. En concreto, este problema se resolverá mediante la aplicación de un modelo experimental de medidas repetidas (tiempo) con un factor (asistencia).

Para la resolución de este problema se pueden utilizar dos enfoques inferenciales de medidas repetidas. Uno es el enfoque univariado en el que el factor (asistencia) se trata como variable independiente. Puede verse como un análisis de varianza de un solo factor muy parecido al diseño aleatorizado de un factor, excepto que las observaciones de los diversos tratamientos no son independientes (medidas a lo largo del tiempo). O bien, podría verse como un diseño de dos factores (tiempo, asistencia) con una sola observación en cada casilla (tiempos). El segundo enfoque considera el problema en términos

multivariantes y trata los datos como si consistieran en una serie de mediciones efectuadas en un solo grupo de individuos. Si bien cualquier enfoque que demos a la resolución estadística del modelo experimental planteado, ambos reducen el error tipo I, en nuestro trabajo hemos decidido optar por el método multivariante pues nos ofrece una serie de pruebas de hipótesis para evaluar cada uno de los supuestos que se asumen en los Modelos Lineales Generales (GLM) que nos permite evaluar mejor la bondad de los resultados.

Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas continuas se resumirán mediante el cálculo de la media aritmética, como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión.

Todos los estadísticos indicados se calcularán para cada uno de los niveles del factor (asistencia) y en cada uno de los momentos en los que se realiza la medición a lo largo del tiempo de asistencia del animal.

Estadística inferencial (modelo experimental)

Como hemos indicado, para analizar los datos obtenidos y poder responder, desde un punto de vista estadístico, a la pregunta de este trabajo, hemos aplicado un GLM para medidas repetidas en su vertiente multivariante.

El supuesto de normalidad de la variable dependiente, se estudió con la prueba de Shapiro-Wilk adecuada para muestras pequeñas.

Se ha utilizado la prueba de Mauchly para probar si la muestra satisface el supuesto de esfericidad. Al no ser la prueba significativa se puede asumir que la matriz de datos original no viola el supuesto de esfericidad, y por lo tanto se concluye que dicha matriz de varianzas/covarianzas satisface el supuesto de circularidad (homogeneidad de varianzas)

Los estadísticos utilizados en el enfoque multivariante que hemos seguido en este proyecto son cuatro:

- a. Traza de Pillai
- b. Lambda de Wils
- c. Traza de Hotelling
- d. Raíz mayor de Roy.

Aunque los valores de los diversos estadísticos puedan diferir, generalmente las cuatro pruebas dan resultados comparables. Es decir, si una es significativa, todas tenderán a ser significativas, aunque no necesariamente, y no por fuerza, en el mismo nivel de alfa. No obstante, el consenso general es que la Traza de Pillai es la más robusta en cuanto a que no le afectan tanto las

violaciones de los supuestos y por ello es la que utilizaremos con mayor frecuencia seguida de la prueba raíz cuadrada de Roy y/o la traza de Hotelling. Con ambas pruebas de hipótesis podremos concluir que las variables independientes asistencia y/o tiempo modifican de forma significativa el valor obtenido de la variable dependiente (flujo sanguíneo cerebral).

Se aplicó el ANOVA de un factor en aquellos casos en los que solamente interesaba evaluar una de las variables independientes (factor).

Comparaciones múltiples

Como estadístico de contraste para el análisis Post Hoc hemos utilizado el método de Bonferroni. Este método es el más conservador de todos y por lo tanto es el que más penaliza el valor del nivel de significación. Dada la naturaleza del experimento, hemos creído más apropiado este método a otros menos conservadores como HSD, LSD o Scheffé.

Correlación

El estudio de correlación entre variable cuantitativas se realizó mediante el coeficiente de correlación “r de Pearson”.

Todas las pruebas de hipótesis fueron evaluadas bajo la forma de test bilateral con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%.

- Los cálculos se realizaron con el programa SPSS v.17

RESULTADOS

4.1. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD, PESO Y TALLA EN LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES

Los tres grupos de estudio, el dispositivo de asistencia ventricular centrífuga Biomedicus (BC), el dispositivo de asistencia ventricular pulsátil Berlin Heart (BH) y el nuevo dispositivo de asistencia ventricular pulsátil con cámara de complianza (CC), no mostraron diferencias significativas en la edad, peso y talla de los animales (tabla I).

Tabla I. Distribución de la edad, peso y talla en los tres grupos experimentales, dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
Edad (días)	118±26	113±23	134±44	0,605
Peso (kg)	24,33±7,73	24,85±7,49	32,92±7,82	0,154
Talla (cm)	87,83±4,30	88,71±9,26	96,83±7,54	0,605

Los valores se expresan como media ± ds. n= número de cerdos.

4.2. EFECTO DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR SOBRE LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS

Para estudiar el comportamiento hemodinámico en los 3 grupos de asistencia ventricular, BC, BH y CC, se han obtenido las mediciones realizadas

con el electrocardiograma, el catéter de presión arterial invasiva en la arteria femoral y el catéter de arteria pulmonar (catéter de Swan-Ganz).

Se han comparado las mediciones realizadas en los 3 dispositivos de asistencia ventricular en los 4 tiempos estudiados: antes de realizar el clampaje aórtico (basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30').

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de asistencia ventricular, en ninguno de los 4 tiempos estudiados, en la presión arterial media, en la presión arterial pulmonar, en la presión venosa central, en la presión capilar pulmonar. Tampoco se han encontrado diferencias en la temperatura. Sí se ha observado que la frecuencia cardiaca es significativamente mayor ($p=0,029$) en el dispositivo BC que en el dispositivo CC a los 30 minutos de la asistencia total (tabla II).

Tabla II. Variables hemodinámicas I: mediciones basales (antes del clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). Se han reflejado las mediciones de la temperatura en los diferentes tiempos y en los distintos dispositivos.

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
FC (latidos/min)				
Basal	103 ± 11	119 ± 26	117 ± 20	0,361
AAs	100 ± 16	98 ± 19	100 ± 12	0,958
AT 30'	111 ± 16	99 ± 23	77 ± 18*	0,029
AP 30'	105 ± 15	88 ± 15	84 ± 19	0,098
PA_m (mmHg)				
Basal	78 ± 10	83 ± 16	77 ± 18	0,780
AAs	69 ± 6	67 ± 10	65 ± 10	0,749
AT 30'	73 ± 19	75 ± 26	70 ± 14	0,197
AS 30'	66 ± 17	78 ± 25	74 ± 24	0,604
PAP_m (mmHg)				
Basal	18 ± 4	19 ± 3	20 ± 4	0,766
AAs	21 ± 5	20 ± 3	22 ± 4	0,695
AT 30'	21 ± 3	19 ± 4	20 ± 4	0,532
AP 30'	26 ± 2	20 ± 5	25 ± 5	0,084
PVC (mmHg)				
Basal	10 ± 2	7 ± 3	8 ± 4	0,461
AAs	13 ± 3	8 ± 2	13 ± 7	0,344
AT 30'	12 ± 5	9 ± 0	10 ± 5	0,645
AP 30'	12 ± 5	8 ± 2	13 ± 3	0,375
PCP (mmHg)				
Basal	13 ± 3	11 ± 4	13 ± 3	0,621
AAs	16 ± 3	13 ± 2	18 ± 4	0,184
AT 30'	12 ± 5	9 ± 2	17 ± 5	0,060
AP 30'	14 ± 3	10 ± 1	18 ± 4	0,060
T^a (°C)				
Basal	36 ± 0,8	35 ± 0,9	35 ± 1,1	0,685
AAs	35 ± 0,6	35 ± 1,3	35 ± 1,6	0,999
AT 30'	34 ± 0,8	34 ± 1,5	34 ± 1,7	0,909
AP 30'	34 ± 0,8	34 ± 1,7	34 ± 2,1	0,856

FC, frecuencia cardíaca; PA_m, presión arterial sistémica media; PAP_m, presión arterial pulmonar media; PVC, presión venosa central; PCP, presión capilar pulmonar; T^a, temperatura. Los valores se expresan como media ± ds. * p ≤ 0,05 vs BC. n = número de cerdos.

El gasto cardiaco, el índice cardiaco, el volumen sistólico, el índice de volumen sistólico, el índice de trabajo del ventrículo izquierdo y el índice de trabajo del ventrículo derecho son similares en los 3 dispositivos en los 4 tiempos de estudio (tabla III).

Tabla III. Variables hemodinámicas II: mediciones basales (antes del clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
GC (l/min)				
Basal	2,5 ± 0,5	3,1 ± 1,4	2,7 ± 0,8	0,638
AAs	2,4 ± 0,6	2,5 ± 1,0	2,8 ± 0,8	0,751
AT 30'	2,7 ± 0,8	2,3 ± 0,8	3,1 ± 0,9	0,367
AP 30'	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,5	0,655
I_C (l/min/m²)				
Basal	3,6 ± 0,8	4,1 ± 1,1	2,8 ± 0,5	0,120
AAs	3,4 ± 1,0	3,4 ± 0,7	3,0 ± 1,2	0,816
AT 30'	4,0 ± 1,4	3,2 ± 0,9	3,3 ± 1,1	0,475
AS 30'	3,7 ± 1,3	3,6 ± 0,3	3,1 ± 0,7	0,491
VS (ml)				
Basal	24 ± 4	25 ± 11	22 ± 3	0,880
AAs	24 ± 7	22 ± 4	30 ± 10	0,346
AT 30'	26 ± 12	25 ± 9	34 ± 6	0,477
AP 30'	25 ± 16	30 ± 2	32 ± 10	0,475
IVS (ml/ m²)				
Basal	35 ± 8	37 ± 14	24 ± 0	0,219
AAs	34 ± 10	33 ± 6	33 ± 16	0,983
AT 30'	38 ± 18	37 ± 13	38 ± 12	0,999
AP 30'	37 ± 16	45 ± 2	35 ± 13	0,546
ITSVI (g.m/m²)				
Basal	31 ± 6	33 ± 16	21 ± 8	0,333
AAs	25 ± 9	26 ± 8	22 ± 7	0,841
AT 30'	38 ± 22	44 ± 21	27 ± 10	0,577
AP 30'	32 ± 15	43 ± 13	26 ± 6	0,318
ITSVD(g.m/m²)				
Basal	4 ± 1	3 ± 0	3 ± 1	0,441
AAs	7 ± 7	5 ± 1	3 ± 0	0,577
AT 30'	5 ± 4	3 ± 1	3 ± 2	0,751
AP 30'	6 ± 4	5 ± 0	6 ± 3	0,882

GC, gasto cardiaco; I_C, índice cardiaco; VS, volumen sistólico; IVS, índice de volumen sistólico; ITSVI, índice de trabajo de ventrículo izquierdo; ITSVD, índice de trabajo de ventrículo derecho. Los valores se expresan como media ± ds. n = número de cerdos.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la saturación de oxígeno venosa mixta, en las resistencias vasculares sistémicas, las resistencias vasculares pulmonares o en ambos índices de resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (tabla IV).

Tabla IV. Variables hemodinámicas III: mediciones basales (antes del clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
SvO₂ (%)				
Basal	81 ± 7	80 ± 7	80 ± 6	0,976
AAs	75 ± 10	79 ± 3	81 ± 9	0,389
AT 30'	72 ± 19	85 ± 7	82 ± 10	0,236
AP 30'	79 ± 8	82 ± 8	85 ± 9	0,470
RVS (din/seg/cm⁵)				
Basal	2229 ± 505	2518 ± 1140	2161 ± 156	0,800
AAs	2153 ± 670	2601 ± 873	1612 ± 686	0,273
AT 30'	1176 ± 558	3178 ± 1366	1674 ± 318	0,087
AP 30'	1622 ± 401	2543 ± 1064	1977 ± 970	0,375
RVP (din/seg/cm⁵)				
Basal	159 ± 53	196 ± 216	166 ± 50	0,895
AAs	230 ± 209	267 ± 151	208 ± 111	0,902
AT 30'	247 ± 145	236 ± 167	136 ± 12	0,650
AP 30'	348 ± 112	192 ± 130	300 ± 1	0,280
IRVS (din/seg/cm⁵/m²)				
Basal	1572 ± 439	1596 ± 652	2005 ± 362	0,447
AAs	1499 ± 392	1701 ± 464	1562 ± 787	0,850
AT 30'	1268 ± 469	1976 ± 870	1588 ± 438	0,334
AP 30'	1146 ± 303	1581 ± 678	1943 ± 1221	0,378
IRVP (din/seg/cm⁵/m²)				
Basal	111 ± 36	124 ± 131	152 ± 33	0,717
AAs	158 ± 132	172 ± 89	205 ± 138	0,864
AT 30'	161 ± 93	149 ± 98	137 ± 28	0,947
AP 30'	228 ± 68	122 ± 76	294 ± 173	0,197

SvO₂, saturación de oxígeno venosa mixta; RVS, resistencias vasculares sistémicas; RVP, resistencias vasculares pulmonares; IRVS, índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP, índice de resistencias vasculares pulmonares. Los valores se expresan como media ± ds. n = número de cerdos.

4.3. EFECTO DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR SOBRE LAS VARIABLES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL, METABÓLICAS Y HEMATOLÓGICAS

4.3.1. VARIABLES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la oxigenación arterial, los valores arteriales de bicarbonato y de PaCO_2 en ninguno de los 4 tiempos del estudio. En relación al pH sanguíneo, no existen diferencias significativas entre los 3 dispositivos en los 3 primeros tiempos estudiados (basal, antes de asistencia y a los 30 minutos de asistencia total), pero se han encontrado diferencias estadísticamente significativas a los 30 minutos de la asistencia parcial, entre el dispositivo BH y el dispositivo BC, siendo el pH mayor en el grupo BH ($p = 0,039$) (tabla V).

Tabla V. Variables de la gasometría arterial: mediciones basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
pH				
Basal	7,48 ± 0,05	7,51 ± 0,07	7,53 ± 0,04	0,499
AAs	7,40 ± 0,06	7,48 ± 0,06	7,46 ± 0,11	0,215
AT 30'	7,37 ± 0,09	7,48 ± 0,06	7,41 ± 0,11	0,112
AP 30'	7,34 ± 0,07	7,47 ± 0,06*	7,43 ± 0,10	0,038
PaO₂ (mmHg)				
Basal	508 ± 54	545 ± 52	541 ± 87	0,550
AAs	501 ± 47	542 ± 51	506 ± 61	0,339
AT 30'	361 ± 164	531 ± 88	453 ± 136	0,098
AS 30'	488 ± 86	553 ± 54	513 ± 51	0,240
PaCO₂ (mmHg)				
Basal	34 ± 6	34 ± 6	31 ± 3	0,476
AAs	36 ± 5	33 ± 4	34 ± 6	0,687
AT 30'	37 ± 5	31 ± 3	34 ± 5	0,136
AP 30'	38 ± 6	32 ± 4	32 ± 7	0,143
HCO₃⁻ (mEq/l)				
Basal	26 ± 2	27 ± 2	26 ± 2	0,379
AAs	22 ± 3	25 ± 1	24 ± 3	0,287
AT 30'	21 ± 3	24 ± 1	22 ± 3	0,316
AP 30'	21 ± 2	24 ± 2	21 ± 2	0,074

PaO₂, presión arterial de oxígeno; PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻, bicarbonato. Los valores expresan como media ± ds. *p ≤ 0,05 vs BC. n = número de cerdos.

4.3.2. VARIABLES METABÓLICAS Y HEMATOLÓGICAS

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la glucemia, en el ácido láctico, en la hemoglobina ni en el hematocrito entre los 3 dispositivos de asistencia mecánica circulatoria en ninguno de los 4 tiempos estudiados (tabla VI).

Tabla VI. Variables metabólicas y hematológicas: medidas basales (antes del clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
Glucemia (mg/dl)				
Basal	71 ± 9	94 ± 21	85 ± 17	0,072
AAs	68 ± 7	94 ± 28	97 ± 28	0,141
AT 30'	106 ± 67	95 ± 24	95 ± 24	0,870
AP 30'	110 ± 84	100 ± 21	117 ± 31	0,819
Ácido láctico (mmol/l)				
Basal	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,4 ± 0,7	0,188
AAs	1,4 ± 0,9	0,9 ± 0,3	1,6 ± 0,8	0,296
AT 30'	1,4 ± 0,9	1,1 ± 0,5	1,9 ± 1,5	0,416
AP 30'	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,6	1,7 ± 1,0	0,499
Hb (g/dl)				
Basal	7,0 ± 0,4	7,9 ± 1,3	8,0 ± 1,4	0,367
AAs	7,4 ± 0,3	7,7 ± 0,7	7,2 ± 2,3	0,872
AT 30'	7,0 ± 0,6	7,1 ± 0,9	7,6 ± 0,5	0,367
AP 30'	6,4 ± 1,3	6,9 ± 1,6	5,7 ± 0,7	0,398
Hcto (%)				
Basal	22 ± 1	24 ± 3	26 ± 4	0,386
AAs	20 ± 1	21 ± 3	23 ± 8	0,677
AT 30'	20 ± 0	23 ± 4	22 ± 2	0,448
AP 30'	20 ± 3	19 ± 7	18 ± 3	0,807

Hb, hemoglobina; Hcto, hematocrito. Los valores se expresan como media ± ds. n = número de cerdos.

4.4. EFECTO DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR SOBRE LA SATURACIÓN REGIONAL CEREBRAL DE OXÍGENO

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la $rScO_2$ en ninguno de los hemisferios cerebrales ni antes del clampaje aórtico ni antes del inicio de la asistencia circulatoria. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la $rScO_2$ en el hemisferio cerebral derecho entre los dispositivos BC y BH en los otros dos momentos del estudio, siendo ésta mayor en el dispositivo BC a los 30 minutos de asistencia total ($p = 0,05$) y a los 30 minutos de asistencia parcial ($p=0,039$) (tabla VII).

Tabla VII. Saturación regional cerebral de oxígeno: medidas basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
Basal				
Dcho	64 ± 10	60 ± 4	62 ± 5	0,658
Izqdo	60 ± 8	62 ± 9	63 ± 8	0,779
AAs				
Dcho	63 ± 11	59 ± 2	58 ± 4	0,573
Izqdo	57 ± 8	60 ± 7	63 ± 5	0,451
AT 30'				
Dcho	68 ± 11	57 ± 4*	58 ± 6	0,039
Izqdo	61 ± 9	57 ± 7	62 ± 5	0,411
AP 30'				
Dcho	67 ± 7	58 ± 3*	59 ± 6	0,030
Izqdo	58 ± 10	57 ± 8	64 ± 5	0,236

Dcho, hemisferio cerebral derecho; Izqdo, hemisferio cerebral izquierdo. Los valores se expresan como media ± ds. $p \leq 0,05$ vs BC. n = número de cerdos.

4.5. EFECTOS DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR SOBRE LAS MICROESFERAS

No se han encontrado diferencias significativas en la variación del flujo sanguíneo cerebral entre los 3 dispositivos a los 30 minutos de asistencia total (tabla VIII, figura 15A y 15B). Sin embargo, sí se ha encontrado un aumento del flujo cerebral estadísticamente significativo tras 30 minutos de asistencia parcial en ambos hemisferios cerebrales en el dispositivo CC respecto al dispositivo BC: hemisferio derecho ($p = 0,004$; tabla VIII y figura 16A) y hemisferio izquierdo ($p = 0,017$; tabla VIII y figura 16B); y en el dispositivo CC respecto al dispositivo BH: hemisferio derecho ($p = 0,002$; tabla VIII y Figura 16A) y hemisferio izquierdo ($p = 0,030$; tabla VIII, figura 16B).

Tabla VIII. Microesferas en ambos hemisferios cerebrales, tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC).

	BC (n = 5)	BH (n = 5)	CC (n = 5)	p ANOVA
AT 30'				
Dcho (%)	84 ± 19	107 ± 33	91 ± 39	0,521
Izqdo (%)	89 ± 15	125 ± 60	77 ± 24	0,198
AP 30'				
Dcho (%)	91 ± 26	83 ± 25	170 ± 36 ^{**} , #	0,001
Izqdo (%)	95 ± 21	101 ± 13	161 ± 46 [*] , †	0,010

Dcho, hemisferio cerebral derecho; Izqdo, hemisferio cerebral izquierdo. Los valores se expresan como media ± ds. ^{**} $p \leq 0,01$ vs BC; [#] $p \leq 0,01$ vs BH; ^{*} $p \leq 0,05$ vs BC; [†] $p \leq 0,05$ vs BH. n = número de cerdos.

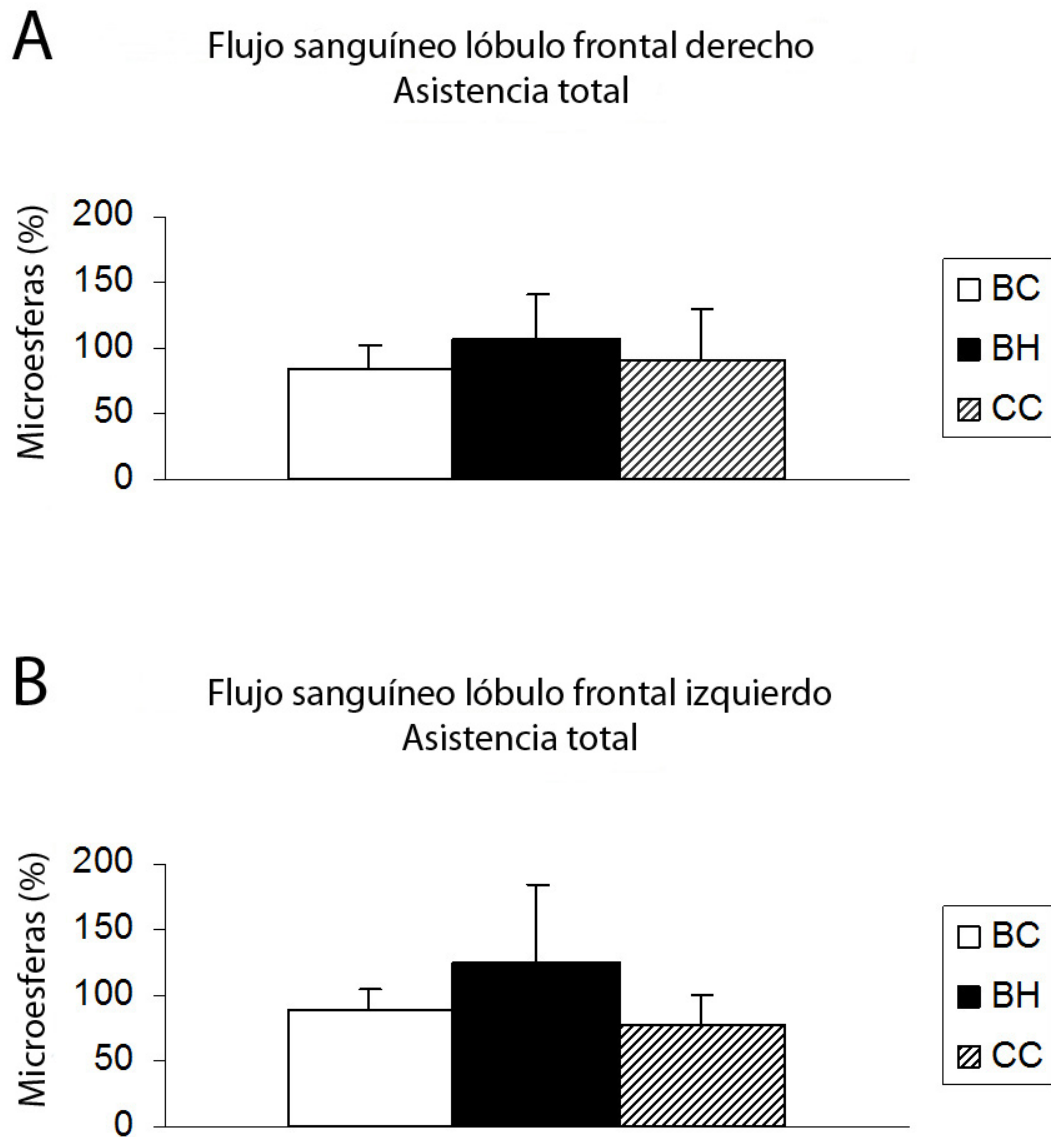


Figura 15. Flujo sanguíneo cerebral en ambos lóbulos frontales tras 30 min de asistencia total: lóbulo derecho (figura 15A) y lóbulo izquierdo (figura 15B). Los valores se expresan como media \pm ds.

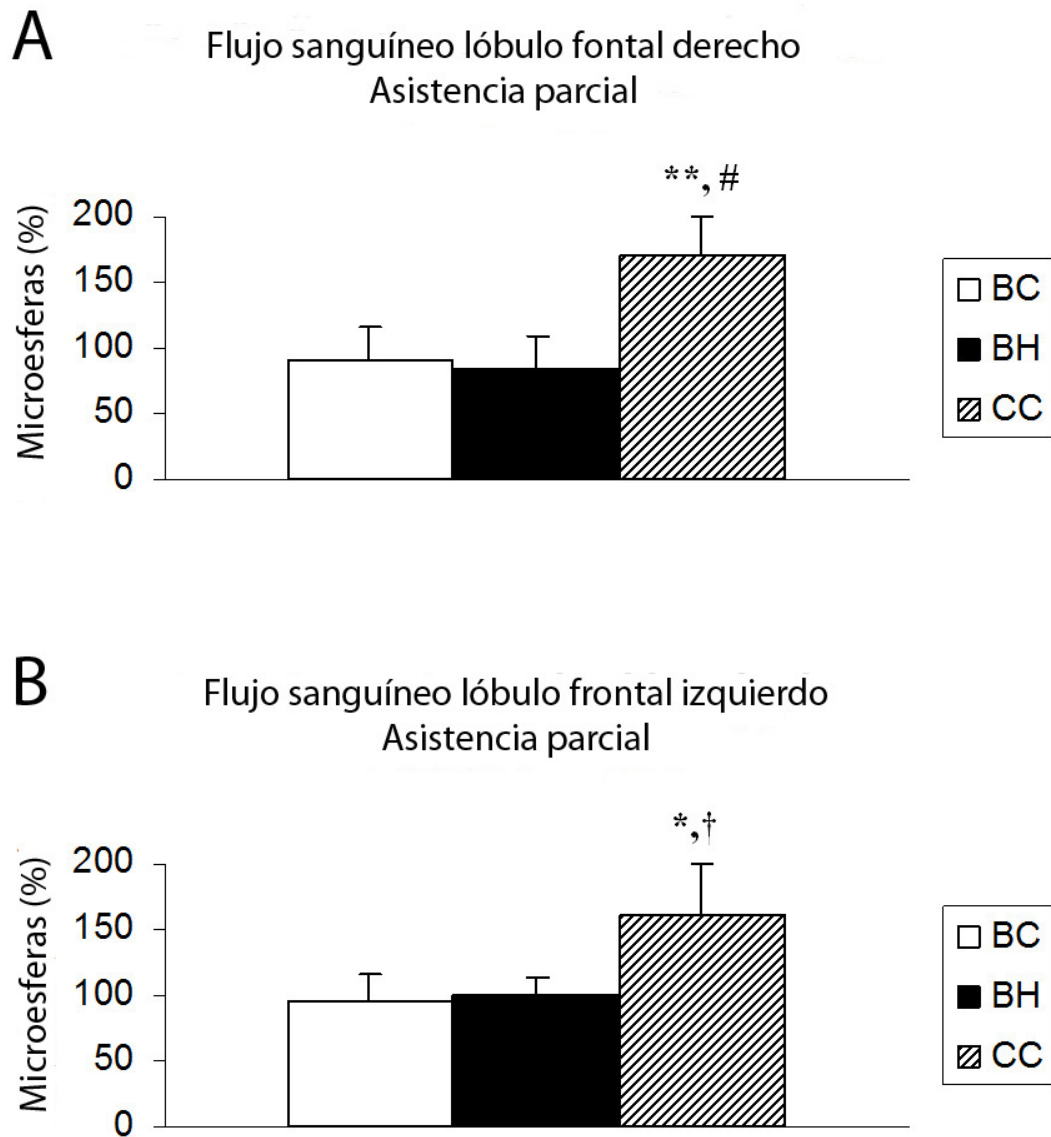


Figura 16. Flujo sanguíneo cerebral en ambos lóbulos frontales tras 30 min de asistencia parcial: lóbulo derecho (figura 16A) y lóbulo izquierdo (figura 16B). Los valores se expresan como media \pm ds. * $p \leq 0,05$ vs BC, ** $p \leq 0,01$ vs BC, † $p \leq 0,05$ vs BH, # $p \leq 0,01$ vs BH.

4.6. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS EN LA INTERACCIÓN TIEMPO Y TIPO DE ASISTENCIA

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables hemodinámicas en la interacción tiempo y tipo de asistencia (tabla IX).

En la tabla IX se muestra el efecto de la asistencia ventricular sobre las variables hemodinámicas a lo largo del tiempo:

- La frecuencia cardíaca muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,041$), tiende a disminuir con el tiempo.
- La presión arterial media muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,015$), tiende a disminuir con el tiempo.
- La presión arterial pulmonar media muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p < 0,0001$), tiende a aumentar con el tiempo.
- La temperatura muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p < 0,0001$), tiende a disminuir con el tiempo.
- El índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,012$), tiende a aumentar con el tiempo.

Las variables presión venosa central, presión capilar pulmonar, gasto cardiaco, índice cardiaco, volumen sistólico, índice de volumen sistólico, índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, saturación de oxígeno venosa mixta, resistencias vasculares sistémicas, resistencias vasculares pulmonares y los índices de resistencias vasculares sistémicas y pulmonares no mostraron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo.

Tabla IX. Evolución de las variables hemodinámicas en la interacción tiempo y tipo de asistencia

	BC (n = 5)				BH (n = 5)				CC (n = 5)				p	
	Basal	AAs	AT30'	AP30'	Basal	AAs	AT30'	AP30'	Basal	AAs	AT30'	AP30'	t	t*asist
FC (latidos/min)	103 ± 11	100 ± 16	111 ± 16	105 ± 15	119 ± 26	98 ± 19	99 ± 23	88 ± 15	117 ± 20	100 ± 12	77 ± 18	84 ± 19	0,041	0,183
PA _m (mmHg)	78 ± 10	69 ± 6	73 ± 19	66 ± 17	83 ± 16	67 ± 10	75 ± 26	78 ± 25	77 ± 18	65 ± 10	70 ± 14	74 ± 24	0,015	0,792
PAP _m (mmHg)	18 ± 4	21 ± 5	21 ± 3	26 ± 2	19 ± 3	20 ± 3	19 ± 4	20 ± 5	20 ± 4	22 ± 4	20 ± 4	25 ± 5	<0,0001	0,113
PVC (mmHg)	10 ± 2	13 ± 3	12 ± 5	12 ± 5	7 ± 3	8 ± 2	9 ± 0	8 ± 2	8 ± 4	13 ± 7	10 ± 5	13 ± 3	0,403	0,889
PCP (mmHg)	13 ± 3	16 ± 3	12 ± 5	14 ± 3	11 ± 4	13 ± 2	9 ± 2	10 ± 1	13 ± 3	18 ± 4	17 ± 5	18 ± 4	0,386	0,577
T ^a (°C)	36 ± 0,8	35 ± 0,6	34 ± 0,8	34 ± 0,8	35 ± 0,9	35 ± 1,3	34 ± 1,5	34 ± 1,7	35 ± 1,1	35 ± 1,6	34 ± 1,7	34 ± 2,1	<0,0001	0,407
GC (l/min)	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,7	3,1 ± 1,4	2,5 ± 1,0	2,3 ± 0,8	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,8	3,1 ± 0,9	2,9 ± 0,5	0,655	0,818
I _c (l/min/m ²)	3,6 ± 0,8	3,4 ± 1,0	4,0 ± 1,4	3,7 ± 1,3	4,1 ± 1,1	3,4 ± 0,7	3,2 ± 0,9	3,6 ± 0,3	2,8 ± 0,5	3,0 ± 1,2	3,3 ± 1,1	3,1 ± 0,7	0,701	0,766
VS (ml/latido)	24 ± 4	24 ± 7	26 ± 12	25 ± 16	25 ± 11	22 ± 4	25 ± 9	30 ± 2	22 ± 3	30 ± 10	34 ± 6	32 ± 10	0,578	0,808
IVS (ml/latido/ m ²)	35 ± 8	34 ± 10	38 ± 18	37 ± 16	37 ± 14	33 ± 6	37 ± 13	45 ± 2	24 ± 0	33 ± 16	38 ± 12	35 ± 13	0,563	0,842
ITSVI (g.m/m ²)	31 ± 6	25 ± 9	38 ± 22	32 ± 15	33 ± 16	26 ± 8	44 ± 21	43 ± 13	21 ± 8	22 ± 7	27 ± 10	26 ± 6	0,163	0,782
ITSVD (g.m/m ²)	4 ± 1	7 ± 7	5 ± 4	6 ± 4	3 ± 0	5 ± 1	3 ± 1	5 ± 0	3 ± 1	3 ± 0	3 ± 2	6 ± 3	0,012	0,982
SvO ₂ (%)	81 ± 7	75 ± 10	72 ± 19	79 ± 8	80 ± 7	79 ± 3	85 ± 7	82 ± 8	80 ± 6	81 ± 9	82 ± 10	85 ± 9	0,206	0,398
RVS (din.sg/cm ⁵)	2229 ± 505	2153 ± 670	1176 ± 558	1622 ± 401	2518 ± 1140	2601 ± 873	3178 ± 1366	2543 ± 1064	2161 ± 156	1612 ± 686	1674 ± 318	1977 ± 970	0,531	0,154
RVP (din.sg/cm ⁵)	159 ± 53	230 ± 209	247 ± 145	348 ± 112	196 ± 216	267 ± 151	236 ± 167	192 ± 130	166 ± 50	208 ± 111	136 ± 12	300 ± 1	0,109	0,312
IRVS (din.sg/cm ⁵ /m ²)	1572 ± 439	1499 ± 392	1268 ± 469	1146 ± 303	1596 ± 652	1701 ± 464	1976 ± 870	1581 ± 678	2005 ± 362	1562 ± 787	1588 ± 438	1943 ± 1221	0,480	0,170
IRVP (din.sg/cm ⁵ /m ²)	111 ± 36	158 ± 132	161 ± 93	228 ± 68	124 ± 131	172 ± 89	149 ± 98	122 ± 76	152 ± 33	205 ± 138	137 ± 28	294 ± 173	0,122	0,234

FC, frecuencia cardiaca; PA_m, presión arterial sistémica media; PAP_m, presión arterial pulmonar media; PVC, presión venosa central; PCP, presión capilar pulmonar; T^a, temperatura. GC, gasto cardiaco; I_c, índice cardiaco; VS, volumen sistólico; IVS, índice de volumen sistólico; ITSVI, índice de trabajo de ventrículo izquierdo; ITSVD, índice de trabajo de ventrículo derecho. SvO₂, saturación de oxígeno venosa mixta; RVS, resistencias vasculares sistémicas; RVP, resistencias vasculares pulmonares; IRVS, índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP, índice de resistencias vasculares pulmonares. t, factor tiempo; t*asist, factor tiempo.asistencia. Los valores se expresan como media ± ds. n = número de cerdos.

4.7. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL, METABÓLICAS Y HEMATOLÓGICAS EN LA INTERACCIÓN TIEMPO Y ASISTENCIA

Variables de la gasometría arterial

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables de la gasometría arterial en la interacción tiempo y tipo de asistencia (tabla X).

En la tabla X se muestra el efecto de la asistencia ventricular sobre las variables de la gasometría arterial a lo largo del tiempo:

- El pH muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,003$), tiende a disminuir con el tiempo.
- La PaO_2 muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,018$), tiende a disminuir con el tiempo.
- El bicarbonato muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,018$), tiende a disminuir con el tiempo.

La PaCO_2 no mostró diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo.

Variables Metabólicas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables metabólicas (glucemia y ácido láctico) en la interacción tiempo y tipo de asistencia (tabla X).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la glucemia y el ácido láctico a lo largo del tiempo (tabla X).

Variables Hematológicas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables hematológicas (hemoglobina y hematocrito) en la interacción tiempo y tipo de asistencia (tabla X).

El hematocrito muestra diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,016$), tiende a disminuir con el tiempo. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la hemoglobina a lo largo del tiempo (tabla X).

Tabla X. Evolución de las variables de la gasometría arterial, de las variables metabólicas y de las variables hematológicas en la interacción tiempo y tipo de asistencia.

	BC (n = 5)				BH (n = 5)				CC (n = 5)				p	
	Basal	AAs	AT30'	AP30'	Basal	AAs	AT30'	AP30'	Basal	AAs	AT30'	AP30'	t	t*asist
pH	7,48 ± 0,05	7,40 ± 0,06	7,37 ± 0,09	7,34 ± 0,07	7,51 ± 0,07	7,48 ± 0,06	7,48 ± 0,06	7,47 ± 0,06	7,53 ± 0,04	7,46 ± 0,11	7,41 ± 0,11	7,43 ± 0,10	0,003	0,135
PaO ₂ (mmHg)	508 ± 54	501 ± 47	361 ± 164	488 ± 86	545 ± 52	542 ± 51	531 ± 88	553 ± 54	541 ± 87	506 ± 61	453 ± 136	513 ± 51	0,018	0,552
PaCO ₂ (mmHg)	34 ± 6	36 ± 5	37 ± 5	38 ± 6	34 ± 6	33 ± 4	31 ± 3	32 ± 4	31 ± 3	34 ± 6	34 ± 5	32 ± 7	0,813	0,119
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	26 ± 2	22 ± 3	21 ± 3	21 ± 2	27 ± 2	25 ± 1	24 ± 1	24 ± 2	26 ± 2	24 ± 3	22 ± 3	21 ± 2	<0,0001	0,648
Glucemia (mg/dl)	71 ± 9	68 ± 7	106 ± 67	110 ± 84	94 ± 21	94 ± 28	95 ± 24	100 ± 21	85 ± 17	97 ± 28	95 ± 24	117 ± 31	0,236	0,381
Ácido láctico (mmol/l)	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,4 ± 0,7	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,8	1,9 ± 1,5	1,7 ± 1,0	0,287	0,644
Hb (gr/dl)	7,0 ± 0,4	7,4 ± 0,3	7,0 ± 0,6	6,4 ± 1,3	7,9 ± 1,3	7,7 ± 0,7	7,1 ± 0,9	6,9 ± 1,6	8,0 ± 1,4	7,2 ± 2,3	7,6 ± 0,5	5,7 ± 0,7	0,109	0,418
Hcto (%)	22 ± 1	20 ± 1	20 ± 0	20 ± 3	24 ± 3	21 ± 3	23 ± 4	19 ± 7	26 ± 4	23 ± 8	22 ± 2	18 ± 3	0,016	0,799

PaO₂, presión arterial de oxígeno; PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻, bicarbonato; Hb, hemoglobina; Hcto, hematocrito; t, factor tiempo; t*asist, factor tiempo.asistencia. Los valores se expresan como media ± ds. n = número de cerdos.

4.8. EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LAS MICROESFERAS A LO LARGO DEL TIEMPO Y SEGÚN EL TIPO DE ASISTENCIA

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo cerebral en los dispositivos BC y BH a lo largo del tiempo, sin embargo, el dispositivo CC mostró un aumento estadísticamente significativo del flujo sanguíneo cerebral con el tiempo (hemisferio cerebral derecho: $p = 0,012$; hemisferio cerebral izquierdo: $p = 0,042$) (tabla XI).

Tabla XI. Microesferas a lo largo del tiempo y según el tipo de asistencia.

	BC (n=5)		p	BH (n=5)		p	CC (n=5)		p
	AT30'	AP30'		AT30'	AP30'		AT30'	AP30'	
Dcho (%)	84 ± 19	91 ± 26	0,523	107 ± 33	83 ± 25	0,405	91 ± 39	170 ± 36	0,012
Izqdo (%)	89 ± 15	95 ± 21	0,524	125 ± 60	101 ± 13	0,496	77 ± 24	161 ± 46	0,042

Dcho, hemisferio cerebral derecho; Izqdo, hemisferio cerebral izquierdo. Los valores se expresan como media ± ds. n = número de cerdos.

4.9. CORRELACIÓN ENTRE LA SATURACIÓN REGIONAL CEREBRAL DE OXÍGENO Y LAS MICROESFERAS

4.9.1. CORRELACIÓN ENTRE LA SATURACIÓN REGIONAL CEREBRAL DE OXÍGENO Y LAS MICROESFERAS TRAS 30 MINUTOS DE ASISTENCIA TOTAL

En el dispositivo BH no hay una correlación lineal entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas en ninguno de los hemisferios cerebrales tras 30 minutos de asistencia total: hemisferio cerebral derecho: [$r = 0,38$; $p = 0,52$]; hemisferio cerebral izquierdo: [$r = -0,68$; $p = 0,20$].

En el dispositivo BC no hay una correlación lineal entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas en el hemisferio cerebral izquierdo tras 30 minutos de asistencia total [$r = 0,28$; $p = 0,59$]; sí se encontró una correlación lineal en el hemisferio cerebral derecho [$r = 0,88$; $p = 0,04$].

En el dispositivo CC no hay una correlación lineal entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas en ninguno de los hemisferios cerebrales tras 30 minutos de asistencia total: hemisferio cerebral derecho: [$r = 0,18$; $p = 0,82$]; hemisferio cerebral izquierdo: [$r = 0,80$; $p = 0,19$].

4.9.2. CORRELACIÓN ENTRE LA SATURACIÓN REGIONAL CEREBRAL DE OXÍGENO Y LAS MICROESFERAS TRAS 30 MINUTOS DE ASISTENCIA PARCIAL

En el dispositivo BH no hay una correlación lineal entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas en ninguno de los hemisferios cerebrales tras 30 minutos de asistencia parcial: hemisferio cerebral derecho: $[r = -0,36; p = 0,54]$; hemisferio cerebral izquierdo: $[r = -0,03; p = 0,95]$.

En el dispositivo BC no hay una correlación lineal entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas en ninguno de los hemisferios cerebrales tras 30 minutos de asistencia parcial: hemisferio cerebral derecho: $[r = 0,13; p = 0,83]$; hemisferio cerebral izquierdo: $[r = 0,35; p = 0,55]$.

En el dispositivo CC no hay una correlación lineal entre la saturación regional cerebral de oxígeno y las microesferas en ninguno de los hemisferios cerebrales tras 30 minutos de asistencia parcial: hemisferio cerebral derecho: $[r = 0,33; p = 0,58]$; hemisferio cerebral izquierdo: $[r = -0,23; p = 0,70]$.

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es el estudio del FSC en 3 dispositivos de asistencia ventricular diferentes, un dispositivo de asistencia ventricular centrífuga (Biomedicus), un dispositivo de asistencia ventricular pulsátil (Berlin Heart) y un dispositivo de asistencia ventricular pulsátil que incorpora una cámara de complianza.

La prevalencia de la IC está aumentando y, además, se incrementa con la edad ^{2, 3, 108}. En el mundo occidental, la IC está asociada principalmente a la enfermedad coronaria y, aunque la supervivencia de los pacientes después de un infarto agudo de miocardio ha aumentado, esto ha incrementado el número de pacientes que finalmente desarrollan fallo cardíaco ¹⁰⁹. De hecho, la enfermedad arterial coronaria se presenta a una edad más temprana, principalmente en relación con un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardíaco (diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión arterial y obesidad) en sociedades desarrolladas ¹¹⁰. Los avances en la terapia médica han supuesto un aumento en la supervivencia de los pacientes con fallo cardíaco moderado o grave, pero el pronóstico de los pacientes con IC en fase terminal sigue siendo pobre ^{27, 111, 112}.

La edad de los pacientes con IC avanzada está aumentando ^{113, 114}, y el mayor beneficio en lo referente a su supervivencia se produce con el TxC; sin embargo, el número de corazones de donantes es limitado y, por lo tanto, no es

una opción para muchos pacientes con determinada edad y con comorbilidades. Esto ha supuesto un creciente interés en los dispositivos de AMC como sustitutos de la función cardiaca, como puente al trasplante, como terapia de destino y como puente a la recuperación ^{115, 116}.

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda son ahora una modalidad establecida para el tratamiento de la IC en fase terminal. A pesar del éxito de estos dispositivos de AMC, las mayores limitaciones para su uso incluyen su limitada durabilidad y complicaciones como la hemorragia, el tromboembolismo y las infecciones. El diseño de los dispositivos ha avanzado considerablemente durante la última década en un intento de superar estas limitaciones. La mayoría de los pacientes en las últimas dos décadas han recibido soporte con asistencias de flujo pulsátil ^{27, 50, 51}. Los dispositivos pulsátiles han demostrado ser efectivos en descargar mecánicamente el corazón, pero su mayor tamaño y su limitada durabilidad han conducido recientemente a un mayor uso de los dispositivos de flujo continuo.

Los dispositivos de flujo continuo son más pequeños, tienen mayor durabilidad y son técnicamente más sencillos de implantar. Probablemente debido a su menor tamaño, se ha observado una menor incidencia de hemorragia postoperatoria y de infección relacionada con el dispositivo ⁴⁵. Debido a estas razones existe una tendencia en los últimos años a un mayor desarrollo de los dispositivos de flujo continuo, existiendo incluso autores que dicen que es posible la desaparición de los dispositivos de flujo pulsátil ⁵⁷.

Sin embargo, sigue existiendo mucha controversia en la literatura respecto a la adecuada perfusión de los órganos proporcionada por los dispositivos de flujo no pulsátil ^{56, 117, 118}.

Dentro de las complicaciones más importantes derivadas del uso de los dispositivos de AMC se encuentran las complicaciones neurológicas, debido a su potencial impacto negativo en la supervivencia y en la calidad de vida. Los pacientes sometidos a AMC son muy susceptibles de desarrollar algún tipo de déficit neurológico durante cualquier momento del soporte. El tipo de eventos neurológicos que pueden acontecer varía desde síntomas leves y transitorios hasta la presencia de déficits graves permanentes que pueden necesitar rehabilitación prolongada o incluso producir la muerte. La prevalencia publicada de complicaciones neurológicas es muy variada (2-48%), con rangos de incidencia que van de 0,009 a 5,73 casos por paciente y año ¹¹⁹⁻¹²¹.

Existe gran controversia sobre los efectos de un mantenimiento de un flujo pulsátil o no pulsátil sobre los distintos órganos, lo que ha impulsado a nuestro grupo de investigación a estudiar y comparar diferentes modelos de asistencia ventricular. Asimismo, la alta incidencia de complicaciones neurológicas potencialmente devastadoras ha centrado nuestra investigación en comparar el flujo cerebral suministrado por un modelo de asistencia ventricular de tipo pulsátil y otro modelo de tipo continuo, así como con un nuevo modelo pulsátil que incorpora una cámara de complianza.

Nuestro trabajo ha demostrado, mediante un método ya validado para el estudio del flujo regional de diferentes órganos ^{107, 122}, un aumento del flujo sanguíneo en ambos hemisferios cerebrales a los 30 minutos de asistencia

parcial con el dispositivo CC respecto al flujo proporcionado por el dispositivo BC y el dispositivo BH. No se han encontrado diferencias entre los tres dispositivos en la modalidad de asistencia total.

En la literatura no se han encontrado estudios que muestren resultados similares.

En la literatura encontramos trabajos que estudian cómo afecta al flujo cerebral el tipo de flujo suministrado en distintos modelos experimentales con CEC, sin embargo, no muestran resultados concluyentes y no están dirigidos al estudio de las asistencias ventriculares. Aunque Johnston y cols. en 1976 en un trabajo experimental no encontraron evidencias de daño neurológico con el mantenimiento de una perfusión no pulsátil ¹²³, la controversia sobre la posible alteración de la fisiología normal de la circulación cerebral se mantiene hasta la época actual. En 1994 Tominaga y cols. investigaron la respuesta del flujo sanguíneo carotídeo a la hipercapnia con flujo sanguíneo no pulsátil a largo plazo ¹²⁴, no encontrando diferencias en la respuesta del flujo carotídeo a la hipercapnia con diferentes flujos del dispositivo, sugiriendo que el flujo no pulsátil a largo plazo no produce efectos deletéreos en la autorregulación cerebral. Kashiwazaki y cols. ¹²⁵, Murkin y cols. ¹²⁶ y Hindmann y cols. ¹²⁷ publicaron resultados similares en sus estudios sobre la fisiología cerebral, comparando flujo pulsátil y no pulsátil con CEC. Sin embargo, distintos autores han publicado efectos deletéreos del flujo no pulsátil con CEC en el FSC, en el metabolismo y en la autorregulación ¹²⁸⁻¹³¹.

Existen pocos trabajos publicados que hayan estudiado el efecto del tipo de flujo suministrado (pulsátil o no pulsátil) por un dispositivo de asistencia

ventricular en la perfusión cerebral. Undar y cols. (2002) demostraron que el flujo pulsátil genera mayor energía hemodinámica que el flujo no pulsátil, incrementando el flujo sanguíneo cerebral y renal en un modelo porcino de asistencia ventricular ¹³². Sin embargo, estos mismos autores publicaron en el mismo año otro trabajo en el que, utilizando el mismo modelo pero con un dispositivo pulsátil diferente, no encuentran diferencias en la perfusión cerebral entre el flujo pulsátil y el no pulsátil. Para estos autores la mayor energía hemodinámica proporcionada por los dispositivos pulsátiles es la que podría ser responsable de la mejoría en la microcirculación cerebral. De hecho, refieren que en el último estudio el dispositivo pulsátil utilizado fracasó en el intento de generar mayor energía hemodinámica, lo que a su juicio justificaría la no existencia de diferencias en el flujo cerebral entre el grupo pulsátil y el no pulsátil ¹³³. Nuestro trabajo sólo ha encontrado diferencias en el flujo regional cerebral entre uno de los dispositivos de flujo pulsátil (el que incorpora una cámara de complianza) y los otros dos dispositivos, no encontrando diferencias en el flujo regional cerebral entre el dispositivo centrífugo y el dispositivo pulsátil Berlin Heart. Undar y cols. basan sus conclusiones en la medición de la energía hemodinámica suministrada por los dispositivos (medición obtenida a partir de la presión arterial y el análisis de la curva de flujo arterial). Dado que en nuestro trabajo no se ha podido medir la energía hemodinámica suministrada por cada dispositivo, no podemos saber si las diferencias encontradas se deben a las diferentes energías proporcionadas por cada uno.

Hasta el momento actual, en la experiencia clínica no se han publicado efectos deletéreos en el metabolismo cerebral, así como alteraciones neurológicas o de comportamiento con los dispositivos de flujo continuo ⁵³. Potapov y cols. comunicaron la existencia de una adecuada perfusión estimada por doppler transcraneal con el uso de la asistencia de flujo continuo DeBakey¹³⁴. Tampoco se han encontrado diferencias entre los dispositivos continuos y pulsátiles en los test neurocognitivos, habiéndose visto que tanto unos como los otros mejoran los resultados ¹³⁵. Igualmente, no se hallaron diferencias entre una gran variedad de niveles de pulso (haciendo diferentes ajustes en la velocidad de la bomba) en un trabajo en el que se usó la microcirculación ocular como reflejo de una adecuada perfusión cerebral ¹³⁶.

Hasta la fecha actual hemos encontrado sólo un ensayo clínico ²⁷ y un estudio observacional comparativo no aleatorizado¹³⁵ que han comparado el uso de terapia médica óptima frente al uso de un dispositivo de asistencia ventricular de tipo pulsátil en pacientes con IC avanzada no candidatos a TxC. La supervivencia, la capacidad funcional y la calidad de vida fueron superiores en los pacientes tratados con el dispositivo pulsátil de asistencia ventricular. Sin embargo, la supervivencia a los 2 años con el dispositivo pulsátil en el estudio REMATCH fue sólo del 23%, comparado con el 8% de los pacientes tratados con terapia médica óptima ²⁷. Aunque existe una sustancial mejoría en los resultados, la mayor aplicación de los dispositivos de asistencia ventricular ha estado limitada por el gran tamaño de la bomba y de las líneas de conducción, por los efectos adversos clínicamente significativos y por la limitada durabilidad del dispositivo. Como ya se ha comentado con anterioridad, esto ha impulsado el desarrollo de nuevos diseños de asistencia ventricular que proporcionan flujo

continuo (flujo no pulsátil o flujo con pulso reducido). Existen trabajos recientes en los que se demuestra que estos dispositivos de flujo continuo mejoran la hemodinámica, la función de los órganos, la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes en lista de espera de TxC ^{45, 137}; el hecho de que sean más pequeños y tengan una mayor durabilidad los hace potencialmente más adecuados para su uso a largo plazo. En el año 2009 se publicó el primer ensayo clínico que comparaba el tratamiento a largo plazo de la IC avanzada con un dispositivo de flujo pulsátil (el HeartMate XVE) frente a un dispositivo de flujo continuo (el HeartMate II), ambos desarrollados por Thoratec ³⁴. Los dos dispositivos mejoraron significativamente la calidad de vida y la capacidad funcional en todos los pacientes. El objetivo principal del estudio era comparar la supervivencia a los 2 años libre de ACV incapacitante y de reintervención quirúrgica para reparar o reemplazar el dispositivo, demostrando los autores que era mayor con el dispositivo de flujo continuo (46% vs 11%), con tasas netas de supervivencia también superiores (58% vs 24%). Sin embargo, cabe destacar que, mientras que en este trabajo se encontraron reducciones significativas en la incidencia de efectos adversos importantes (incluidos la infección relacionada y no relacionada con el dispositivo, el fallo del VD, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal y las arritmias cardíacas) en el dispositivo de flujo continuo respecto al dispositivo de flujo pulsátil, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de ACV entre los 2 dispositivos (17% en el dispositivo de flujo continuo y 14 % en el dispositivo de flujo pulsátil). Se pone igualmente de manifiesto que la incidencia de complicaciones neurológicas sigue siendo un problema muy importante. El porcentaje de pacientes con ACV de origen isquémico es del 8 % con flujo pulsátil (6

eventos/paciente-año) y del 7% con flujo pulsátil (10 eventos/paciente-año), mientras que el porcentaje de ACV de origen hemorrágico es del 15% (11 eventos/paciente-año) con flujo continuo y del 5% (8 eventos/paciente-año) con flujo pulsátil. La existencia de otras complicaciones neurológicas diferentes al ACV (incluido el AIT) es también alta: 29% con flujo continuo y 10 % con flujo pulsátil.

El hecho de que la incidencia de complicaciones neurológicas siga siendo alta y de que con el dispositivo de flujo continuo se hayan reducido todas las complicaciones mayores respecto al dispositivo de flujo pulsátil excepto, precisamente, dichas complicaciones neurológicas, pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando la causa de este tipo de efectos adversos y las diferencias existentes en su producción por los distintos dispositivos. En nuestro trabajo el hallazgo de un FSC significativamente mayor con el dispositivo CC invita a pensar que la incidencia de ACV de origen isquémico podría ser menor que en los otros tipos de dispositivos. Para esto sería necesaria la realización de estudios en los que se evaluara la repercusión clínica de estos hallazgos.

Es muy importante destacar que la mayoría de los trabajos encontrados en la literatura hablan de las bombas de flujo continuo como dispositivos de flujo no pulsátil ⁵⁷. Pero la realidad es que puede existir un ligero flujo pulsátil con este tipo de asistencias ventriculares, que puede ser mayor en función de la fuerza contráctil del VI nativo y de la velocidad de flujo del dispositivo ^{53, 54}. No es infrecuente observar una absoluta ausencia de flujo pulsátil en el periodo postoperatorio inmediato después del implante de un dispositivo de flujo

continuo, apreciándose la reaparición de cierto pulso arterial a medida que existe recuperación miocárdica y eyección de sangre a través de la válvula aórtica desde el ventrículo nativo. Sin embargo, si se aumenta el flujo suministrado por la bomba se reducirá el llenado el VI, disminuyendo la eyección del mismo y disminuyendo por tanto el flujo pulsátil. Esta consideración es muy importante teniendo en cuenta que las diferencias encontradas en nuestro trabajo respecto al flujo cerebral suceden durante la asistencia parcial (al reducir el flujo del dispositivo al 50%). Durante el periodo de asistencia parcial los tres dispositivos estudiados presentaban una curva arterial de flujo de tipo pulsátil, dado que parte del flujo proporcionado a la aorta era realizado por el dispositivo (pulsátil o continuo) y parte por el ventrículo nativo a través de la válvula aórtica (circunstancia que hace que exista onda de pulso en la curva de presión arterial también con el dispositivo continuo). Por lo tanto, no podemos considerar como única causa de las diferencias encontradas en el flujo regional cerebral el diferente tipo de flujo proporcionado por los dispositivos. A esto debemos añadir que se han encontrado diferencias entre el dispositivo Berlin Heart (flujo pulsátil) y el dispositivo con cámara de complianza (flujo pulsátil) y, sin embargo, no se han hallado diferencias entre el Berlin Heart y el Biomedicus (flujo continuo), lo que refuerza que las diferencias no se deben al tipo de flujo proporcionado por los dispositivos.

Una posible explicación para el aumento del flujo regional cerebral con el dispositivo CC en asistencia parcial podría ser un mejor sincronismo entre el flujo aportado por el VI y el aportado por el propio dispositivo. Con los dispositivos de asistencia ventricular los ciclos sistólico y diastólico del VI pueden producirse en una relación sincrónica o asincrónica con los ciclos del

dispositivo. Si los ciclos del dispositivo de asistencia ventricular izquierda y del corazón nativo estuvieran sincronizados en una relación 1/1, existen 2 posibles estados de sincronización. El ciclado “en fase” describe el estado en que la sístole cardíaca coincide con la diástole del dispositivo (y la diástole cardíaca con la sístole del dispositivo), y el ciclado “fuera de fase” es el estado en el que la sístole cardíaca y la del dispositivo (así como la diástole) ocurren simultáneamente. De estos 2 patrones de ciclado, el ciclado en fase proporcionaría un óptimo llenado del dispositivo y una óptima descarga del ventrículo nativo. Cuando no existe sincronía entre el dispositivo y el VI no hay una relación fija entre los 2 ciclos. En esta situación, ocurrirán de forma alternativa ciclados en fase y ciclados fuera de fase. El modo de ciclado predominante, en fase o fuera de fase, afectará de manera significativa al grado de descarga del ventrículo nativo ^{138, 139}. Nuestro grupo ha publicado un estudio recientemente en el que se demuestra que es posible realizar sincronización entre el corazón nativo y el dispositivo pulsátil Berlin Heart, tanto en asistencia total como en asistencia parcial, demostrando que un retraso en la sístole del dispositivo hasta la segunda parte del ciclo cardíaco optimiza la descarga ventricular, consiguiendo además un flujo total mayor ¹⁴⁰. En el trabajo actual se han utilizado los tres dispositivos de asistencia ventricular estudiados sin realizar sincronización programada entre el corazón nativo y el dispositivo. Los dispositivos reciben la sangre desde el ápex del VI a través de un conducto y eyectan la sangre a través de otro conducto conectado a la aorta ascendente. Al no realizar la sincronización de la eyección del dispositivo con la del VI pueden existir cambios en la relación entre uno y otro, pudiendo ocurrir ciclados en fase y fuera de fase. Además, dependiendo de si el ventrículo

genera suficiente fuerza para abrir la válvula aórtica nativa, el flujo puede ocurrir bien en serie, a través del VI, del dispositivo de asistencia ventricular y de ahí a la aorta ascendente, o bien en paralelo, desde el ventrículo izquierdo y desde el dispositivo hasta la aorta ascendente a través de la válvula aórtica nativa y del conducto de salida del dispositivo respectivamente. La mayoría de los dispositivos de asistencia ventricular usados en la actualidad no son capaces de descargar el ventrículo de manera apropiada durante el periodo de sístole de la asistencia ventricular, especialmente cuando la sístole ventricular y la del dispositivo ocurren simultáneamente ¹³⁸. En este caso, la sístole ventricular se produce contra una válvula aórtica cerrada y la presión intraventricular se incrementa sin producirse eyección, aumentando el trabajo ventricular. Durante el llenado de la asistencia ventricular, la presión negativa generada se transmite al ventrículo a través de la cánula de entrada al dispositivo pudiendo llegar a producir su colapso. El nuevo dispositivo pulsátil de asistencia ventricular presenta una cámara de complianza destinada a mejorar estos problemas. Esta cámara de complianza ha demostrado mejorar la descarga del ventrículo nativo debido a que el llenado de la misma se produce principalmente durante la sístole gracias a la recuperación elástica de sus paredes ⁴⁴, mientras que en los otros dispositivos pulsátiles se produce solo durante la diástole y en los dispositivos de flujo continuo se produce de forma constante durante todo el ciclo cardíaco condicionando una alteración del perfil fisiológico hemodinámico normal¹⁴¹. Esta diferencia de funcionamiento del nuevo dispositivo pulsátil podría condicionar un mayor número de periodos de eyección del VI efectivos, es decir, con una válvula aórtica abierta, pudiendo ser responsable de los aumentos del flujo cerebral regional reflejados en

nuestro trabajo con la citada asistencia. Estos aumentos de flujo cerebral se producen sólo cuando se realiza asistencia parcial, ya que con la asistencia total el vaciado del VI debería ser completo y, por lo tanto, no debería existir eyección del ventrículo nativo, siendo enviado todo el flujo a la aorta ascendente por el dispositivo (lo que explicaría por qué no se han encontrado diferencias en flujo cerebral con asistencia total).

Otra explicación alternativa podría ser el diferente efecto sobre la microcirculación causado por el distinto tipo de flujo suministrado. Existen trabajos que han demostrado efectos deletéreos en la microcirculación de órganos esplácnicos como hígado, estómago y riñón con un modelo porcino de circulación no pulsátil al compararlo con circulación pulsátil bajo condiciones de fracaso circulatorio ¹⁴²⁻¹⁴⁴. Estos hallazgos se produjeron a pesar de que en ambos grupos la presión aórtica media y el gasto cardiaco permanecieron en rangos normales. Desafortunadamente, no hemos encontrado estudios similares sobre circulación cerebral. Mientras que los estudios realizados sobre la microcirculación encuentran diferencias entre el flujo pulsátil y el no pulsátil, en nuestro trabajo las diferencias aparecen entre un dispositivo pulsátil con cámara de complianza y los otros dos dispositivos (uno de flujo pulsátil y otro de flujo continuo), en un modelo experimental con animal sano.

El adecuado FSC puede ser utilizado como reflejo de una adecuada perfusión en el resto de los órganos. Existen trabajos recientes en los que se considera la monitorización cerebral como un índice excelente de perfusión global^{103, 145, 146}. Por tanto, el aumento del flujo cerebral encontrado en asistencia parcial con el dispositivo pulsátil con cámara de complianza puede

indicar un aumento de la perfusión en otros órganos importantes, como hígado y riñones, e incluso un incremento de la perfusión coronaria, lo que tendría importantes implicaciones clínicas.

Los niveles de perfusión global y las diferencias entre los dispositivos en la descarga mecánica del VI nos permiten hacer consideraciones importantes. La IC avanzada está caracterizada por un aumento del recambio de la matriz extracelular y de la fibrosis que conducen a una disminución de la elasticidad del miocardio, que resulta en disfunción diastólica ¹⁴⁷. La descompensación aguda de pacientes con IC está asociada con un aumento de marcadores del recambio de la matriz extracelular que pueden reflejar una aceleración del remodelado patológico del miocardio. Desde que en el año 1995 Levin y cols. ¹⁸ fueron los primeros en describir la regresión del remodelado ventricular en pacientes con AMC, se han realizado estudios que demuestran el importante impacto de los dispositivos de asistencia ventricular en el fenotipo del corazón disfuncional. Así, trabajos publicados recientemente, muestran que los dispositivos de AMC promueven la regresión patológica del corazón a nivel tisular, celular y molecular ^{21, 148-151}. En el año 2010, Bartoli y cols. ¹⁴¹ publicaron un trabajo en el que demostraban que la descarga del VI por un dispositivo de asistencia ventricular de flujo continuo alteraba el perfil fisiológico de utilización de energía por el miocardio y la hemodinámica vascular, mientras que la descarga con un dispositivo pulsátil preservaba valores más fisiológicos. Al aumentar la descarga ventricular con flujo continuo se producía un colapso de la relación presión-volumen, permaneciendo la válvula aórtica cerrada. En contraste, con el flujo pulsátil al aumentar la descarga ventricular se producía un descenso comparable del volumen ventricular, conservando no obstante las

presiones ventriculares en un rango normal. Aunque ya hemos señalado la existencia de trabajos en los que se demuestra la existencia de un adecuado flujo de sangre para mantener una adecuada función orgánica, estos estudios no establecen los efectos específicos del flujo pulsátil y no pulsátil sobre la función del miocardio ^{55, 57}. La descarga ventricular es el factor más importante que conduce a la regresión del remodelado a nivel estructural y funcional ¹⁵². La descarga mecánica por los dispositivos de flujo continuo altera las variaciones al final de la sístole y al final de la diástole del VI en un mayor grado que los dispositivos de flujo pulsátil. Aunque no está claro cómo afectan exactamente estas variaciones de presión y volumen a la regresión del remodelado miocárdico, se acepta que la geometría normal ventricular depende de una relación presión-volumen lo más fisiológica posible. Kato y cols. ¹⁵³ compararon la descarga miocárdica y los efectos sobre el remodelado miocárdico en pacientes con un dispositivo de flujo pulsátil frente a los pacientes portadores de un dispositivo de flujo continuo, demostrando una descarga más efectiva del miocardio disfuncional con el dispositivo pulsátil a la luz de los mejores índices ecocardiográficos hallados y de la evolución de los niveles de marcadores de matriz extracelular y del péptido natriurético cerebral, lo que puede tener importantes implicaciones para la selección de un dispositivo de asistencia ventricular (especialmente cuando el propósito es el puente a la recuperación).

El alto grado de plasticidad tisular demostrado por los corazones con soporte mecánico circulatorio ha impulsado el concepto de que las adaptaciones favorables del miocardio pueden ser suficientes para permitir la retirada del dispositivo de asistencia ventricular, con garantía de una mejoría

clínica sostenida del síndrome de IC avanzada (puente a la recuperación). El porcentaje de pacientes a los que se les retira el dispositivo de asistencia circulatoria tras la recuperación ventricular sigue siendo muy pequeño en relación a los implantes realizados como puente a TxC o terapia de destino, suponiendo poco más del 2% de los casos ¹¹. Sin embargo, un mejor conocimiento de los factores que pueden producir la recuperación miocárdica y una mejor selección de los pacientes pueden hacer que aumente el porcentaje de casos de asistencias ventriculares usadas como puente a la recuperación ²²,
154, 155 .

Ya hemos mencionado que los resultados de nuestro trabajo sugieren una mejor descarga del VI con el dispositivo CC respecto al dispositivo BH y al dispositivo BC. El aumento del FSC con el citado dispositivo puede ser reflejo de la mejor conservación de la fisiología ventricular y de la relación presión-volumen cuando se trabaja en asistencia parcial, lo que puede ser fundamental ante el planteamiento de realizar un abordaje como puente a la recuperación. La presencia de una mejor perfusión coronaria también contribuiría a reforzar esta idea. En los pacientes en los que se utilizan los dispositivos como puente a trasplante o como terapia de destino se trabaja con flujos altos que garanticen una adecuada recuperación orgánica global, sin pensar en la mayor o menor descarga ventricular producida dado que el objetivo final no es la recuperación miocárdica. Nuestro trabajo no encuentra diferencias al trabajar con asistencia total por lo que no parece que en estos casos las diferencias en el flujo cerebral sean un problema. Sin embargo, según trabajos recientes, cuando el objetivo final es la recuperación miocárdica adquiere una importancia fundamental la conservación de cierto grado de trabajo miocárdico

acompañado de una descarga ventricular lo más fisiológica posible, aunque siguen existiendo dudas sobre cuáles son el tipo y grado de descarga mecánica más adecuados para inducir una regresión sustancial del remodelado miocárdico ^{153, 154, 156}. En estos trabajos se señala también la posible alteración de la fisiología normal de la vasculatura periférica con los dispositivos continuos que podría justificar parte de las diferencias encontradas.

En lo que se refiere a las variables hemodinámicas solo hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardiaca, que es inferior a los 30 minutos de asistencia total con el dispositivo CC que con el dispositivo BC. Previamente se ha señalado la mayor tendencia a producir el colapso del VI de los dispositivos de tipo centrífugo, sobre todo cuando se trabaja en condiciones de asistencia total ^{44, 138}, lo que podría justificar el aumento reflejo de la frecuencia cardiaca e iría a favor de una descarga ventricular más fisiológica cuando se utiliza el dispositivo con cámara de complianza.

No hemos encontrado diferencias significativas en las demás variables hemodinámicas estudiadas, coincidiendo con los estudios señalados previamente en los que no se encontraron diferencias en el mantenimiento de la hemodinámica entre los dispositivos de flujo pulsátil y los dispositivos de flujo continuo ⁵⁵⁻⁵⁷. Hay que destacar que la ausencia de diferencias en variables como la presión arterial media, el índice cardiaco, las resistencias vasculares y el volumen sistólico es importante a la hora de buscar explicaciones

alternativas que justifiquen las diferencias en el FSC, como las que ya se han manifestado con anterioridad.

Nos gustaría señalar que, aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de presión capilar pulmonar, sí se han observado valores superiores en el dispositivo CC con respecto a los otros dos dispositivos (BC y BH), tanto a los 30 minutos de asistencia total como a los 30 minutos de asistencia parcial. Estos resultados muestran presiones de llenado ventricular más altas con el dispositivo CC que con los otros dos dispositivos, lo que también se encuentra en consonancia con un mantenimiento de un perfil de descarga ventricular y de una relación presión-volumen más fisiológicos con este dispositivo.

En nuestro trabajo tampoco hemos encontrado diferencias en los valores obtenidos mediante la gasometría arterial, excepto en el pH. Los resultados muestran un pH más bajo a los 30 minutos de asistencia parcial con el dispositivo BC que con los dispositivos BH y CC, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los dos primeros. Estos datos no se han acompañado de diferencias significativas en otros parámetros que podrían justificar la alteración del pH como el ácido láctico, el bicarbonato o la glucemia, ni tampoco alteraciones en el consumo global de oxígeno reflejado en unos valores normales de saturación de oxígeno venosa mixta. Sin embargo, a pesar de que las diferencias en la PaCO_2 entre los tres dispositivos no son estadísticamente significativas sí llama la atención la existencia de valores mayores a los 30 minutos de asistencia parcial con el dispositivo BC que con los dispositivos BH y CC, lo que podría explicar las diferencias halladas en el

pH arterial. No hemos encontrado en la literatura trabajos con resultados similares. Debido a que los parámetros ventilatorios se mantuvieron estables durante todo el experimento sería necesario realizar más estudios para encontrar una justificación para estos hallazgos.

.La oximetría cerebral basada en la espectroscopia cercana al infrarrojo se usa en el marco perioperatorio desde hace más de una década. La utilización de la $rScO_2$ es cada vez mayor para establecer el adecuado acoplamiento entre el aporte y la demanda de oxígeno tanto en pacientes sometidos a cirugía cardíaca como no cardíaca ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Debido a que la autorregulación cerebral refleja el acoplamiento del aporte de oxígeno al consumo metabólico del cerebro y ocurre principalmente por la modulación del FSC, en presencia de un contenido bajo de oxígeno en la sangre arterial cerebral el aporte de oxígeno se mantiene por incrementos proporcionales del FSC ¹⁶⁰. Debido a que la $rScO_2$ está constituida en un 70-75% por sangre venosa, en presencia de un contenido de oxígeno arterial cerebral estable, los descensos de $rScO_2$ reflejan una mayor extracción de oxígeno en el tejido y son indicativos de un descenso relativo de la perfusión cerebral. Por ejemplo, en ausencia de otras compensaciones, un descenso del 15% del aporte de oxígeno (ya sea por disminución del FSC, por anemia o por cualquier otra causa) produciría una disminución relativa mayor del 20% de la $rScO_2$. Ya hemos destacado previamente la utilidad de una adecuada perfusión cerebral como reflejo de una adecuada perfusión sistémica ¹⁴⁵. En este sentido, debido a la existencia de mecanismos fisiológicos para preservar el FSC a expensas de un hipoperfusión sistémica relativa, la presencia de una $rScO_2$ baja puede por tanto reflejar un compromiso sistémico significativo. Esto ha sido ilustrado de

manera muy gráfica en un caso clínico publicado recientemente en el que durante la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda las variaciones en el gasto cardiaco fueron detectadas de manera más precoz y más sensible por los cambios en la $rScO_2$ que por la monitorización continua del gasto cardiaco con un catéter de arteria pulmonar, lo que pudo servir para tomar medidas precozmente para mantener la estabilidad hemodinámica ¹⁶¹. En esta misma línea, Paquet y cols. demostraron que el valor basal de $rScO_2$ en pacientes sometidos a cirugía cardiaca tenía mayor sensibilidad y especificidad para predecir una función cardiaca anormal que los parámetros medidos por el catéter de arteria pulmonar ¹⁶².

Existen trabajos en la literatura en los que se aboga por el uso de la oximetría cerebral para mejorar los resultados neurológicos ^{163, 164}. También existen estudios clínicos en los que con el uso de protocolos de actuación para el mantenimiento de una adecuada $rScO_2$ en cirugía cardiaca se consiguen mejores resultados clínicos, como un descenso de la estancia hospitalaria y del deterioro cognitivo postoperatorio ¹⁶⁵, una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos, menor morbilidad mayor asociada (ventilación mecánica durante más de 48 horas e infarto de miocardio) y menor mortalidad ¹⁰³. Es decir, uno de los requisitos más importantes en la monitorización de la $rScO_2$ es la elaboración de algoritmos clínicos para corregir los descensos en la misma. Estos algoritmos están destinados a la optimización de los factores que afectan al balance entre el aporte y la demanda de oxígeno como la presión de perfusión, el gasto cardiaco y la función cardiaca, el contenido arterial de oxígeno, la $PaCO_2$ y el pH, el nivel de hemoglobina y el consumo metabólico cerebral. El consumo metabólico cerebral puede estar influido por el estado de

activación, por la temperatura cerebral o por los agentes anestésicos ¹⁶⁶. Así, en casos de disminución de la rScO₂ en cirugía cardíaca se debería, según los algoritmos propuestos, descartar obstrucción mecánica por mala posición de las cánulas, incrementar la presión arterial media, verificar la oxigenación sistémica, normalizar la PaCO₂, optimizar la hemoglobina, evaluar la función cardíaca y disminuir el consumo metabólico cerebral si fuese necesario.

Ha sido necesario establecer tanto en modelos experimentales animales como en la práctica clínica unos umbrales para los niveles de rScO₂ que puedan suponer un riesgo de hipoxia/isquemia cerebral y que indiquen la necesidad de actuar en consecuencia. A nivel experimental se ha demostrado en modelos porcinos que reducciones hasta valores de rScO₂ de 30-45% desde unos valores normales de 60-75% producen alteraciones neurofisiológicas inmediatas, representadas por un aumento de las concentraciones cerebrales de ácido láctico y por un descenso de la actividad eléctrica cortical ^{96, 167}. En un estudio posterior, nuevamente en un modelo porcino, se estableció un umbral de viabilidad en el tiempo de 2-3 horas con una rScO₂ de 35%, indicando que existe una ventana temporal de oportunidad durante la hipoxia/isquemia para poder prevenir la lesión neurológica ¹⁶⁸. A nivel clínico se ha visto que existe una gran variabilidad interindividual en los valores basales de rScO₂, considerándose normales rangos entre 60 y 75%, con variaciones de los valores basales absolutos de aproximadamente un 10%. Por esta razón, algunos autores prefieren hablar de la oximetría cerebral como un sistema de monitorización de tendencias y consideran que el establecimiento de umbrales absolutos para isquemia/hipoxia debe ser tratado con precaución ⁹⁹. Otros autores establecen como anormales valores basales

absolutos inferiores al 50% o descensos relativos a valores inferiores al 80% del valor basal preoperatorio basándose en las observaciones previas sobre los resultados postoperatorios ¹⁴⁶.

Ya hemos señalado que los valores de $rScO_2$ en nuestro trabajo se han mantenido estables durante el experimento. Hay que destacar que los incrementos en el flujo cerebral a los 30 minutos de la asistencia parcial con el dispositivo CC no se han correspondido con un aumento en los valores de $rScO_2$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de este dispositivo y los valores con los otros 2 dispositivos. Ya hemos visto que la $rScO_2$ depende, además del FSC, de otros factores como la hemoglobina, la PaO_2 , la $PaCO_2$, el pH arterial, el consumo metabólico cerebral y los parámetros hemodinámicos. La alteración de alguno de estos factores en el dispositivo CC con respecto a los dispositivos BC y BH podría haber justificado la existencia de un aumento significativo del FSC sin diferencias significativas en la $rScO_2$. Sin embargo, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas en esos factores entre el dispositivo CC y los otros dos dispositivos (BC y BH). Sólo hemos encontrado un estudio en la literatura en el que se explora la posible correlación entre la medición del flujo cerebral con microesferas y los valores de la $rScO_2$ ¹⁶⁹. En este trabajo los autores demuestran que los valores de $rScO_2$ tienen los mismos cambios direccionales y se correlacionan adecuadamente con los flujos cerebrales cuantificados por microesferas en un modelo experimental porcino en el que se provocaba isquemia cerebral y perfusión posterior. Sin embargo, estos autores resaltan que la correlación es mayor cuando existe bajo flujo cerebral que cuando hay alto flujo, señalando que la técnica de oximetría cerebral es

probablemente más precisa para detectar la presencia de bajo flujo cerebral. En esta misma línea, en un estudio clínico realizado en recién nacidos ¹⁷⁰, en el que comparan las mediciones de rScO₂ con el FSC medido por el aclaramiento de Xenón radiactivo, los autores concluyen que, aunque existe una adecuada correlación entre los valores de rScO₂ y las mediciones de FSC, la oximetría cerebral puede infravalorar el FSC cuando existen altos niveles de flujo. En nuestro estudio solo hemos trabajado con niveles de FSC normales o altos (no se han producido disminuciones significativas respecto al basal), y solo con el dispositivo CC se han producido incrementos significativos de flujo cerebral. A la vista de los resultados de estos trabajos mencionados, es posible que la falta de correlación de la rScO₂ con el aumento del FSC se deba a la falta de precisión de la oximetría cerebral para la detección de flujos cerebrales altos. Son necesarios más estudios para estudiar la evolución de la rScO₂ con flujos cerebrales bajos y su correlación con la técnica de microesferas con dispositivos de asistencia ventricular.

Es importante señalar que, de cara a una posible extrapolación a la clínica, en nuestro trabajo la oximetría cerebral no ha detectado disminuciones en la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno, lo que es coherente con el mantenimiento de niveles normales o altos de FSC y con los niveles estables del resto de parámetros medidos (tanto hemodinámicos como de laboratorio). Nuevos estudios con flujos cerebrales bajos y con modelos en los que se provoquen alteraciones en los parámetros hemodinámicos y en otros parámetros como la hemoglobina y la PaO₂ serían necesarios para confirmar este comportamiento en dispositivos de asistencia ventricular.

En esta línea, nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente un trabajo en el que la rScO₂ alertó de forma precoz sobre la presencia de un deterioro importante en la oxigenación arterial al iniciar la asistencia ventricular mecánica, debido a la presencia de una comunicación interauricular no diagnosticada previamente ¹⁷¹. En este caso la pulsioximetría no era fiable debido al flujo no pulsátil del dispositivo Biomedicus utilizado. La monitorización de la rScO₂ permitió cambiar el abordaje terapéutico y la rápida corrección de la oxigenación arterial y la relación entre la oferta y la demanda de oxígeno cerebrales.

En nuestro trabajo actual hemos encontrado diferencias significativas entre los valores de rScO₂ con el dispositivo BC respecto al dispositivo BH en el hemisferio derecho a los 30 minutos de asistencia total y a los 30 minutos de asistencia parcial. Estos resultados, como ya se ha señalado, no se acompañan, sin embargo, de diferencias significativas en la medición del FSC entre el dispositivo BC y el dispositivo BH. La única diferencia significativa encontrada entre estos dos dispositivos en el análisis de los diferentes parámetros es el pH inferior con el dispositivo BC a los 30 minutos de asistencia parcial. Un pH inferior podría justificar niveles mayores de rScO₂ en el grupo del dispositivo BC debido a que la acidosis puede producir un aumento del FSC y, por lo tanto, de la rScO₂. Dado que esta diferencia en el pH solo se produce a los 30 minutos de asistencia parcial, que no existe un aumento del flujo cerebral con el dispositivo BC respecto al BH, que las diferencias solo se producen en el hemisferio derecho y que no existen diferencias en ninguno de los otros parámetros que lo justifiquen, son necesarios nuevos estudios que confirmen estos resultados y que proporcionen una explicación alternativa. Es

imprescindible recordar nuevamente los estudios que destacaban la posible imprecisión de la oximetría cerebral cuando se trabaja con flujos cerebrales altos^{169, 170}.

Nuestro grupo de investigación desarrolla desde hace varios años una línea de trabajo centrada en la optimización de los dispositivos de AMC en modelos experimentales animales, intentando mejorar los programas de asistencia ventricular. En este trabajo hemos estudiado diferentes dispositivos (de flujo pulsátil y de flujo continuo), buscando una mejor perfusión cerebral en los pacientes con asistencia circulatoria. Tras los resultados de esta tesis doctoral, nuestro grupo de investigación ha iniciado el estudio de la optimización farmacológica en los dispositivos de AMC en un modelo experimental animal. Para ello se estudiará el efecto de dos protocolos anestésicos (propofol versus sevoflurano) en los dispositivos de AMC (bomba centrífuga Biomedicus), sobre la perfusión de los órganos (entre ellos el cerebro), los mediadores agudos de inflamación sistémica, y el comportamiento hemodinámico y ventilatorio. Consideramos necesario este estudio ya que durante las cirugías en las que se lleva a cabo el implante de estos dispositivos los pacientes permanecen durante varias horas bajo los efectos de los fármacos anestésicos y, posteriormente, pueden permanecer sedados en las unidades de cuidados especiales a la espera de un corazón, o a la espera de la recuperación del ventrículo nativo¹⁷²⁻¹⁷⁷.

Al analizar nuestro trabajo experimental hemos encontrado las siguientes limitaciones que deberán ser solucionadas en futuros estudios:

- En primer lugar, destacar que nuestro trabajo se ha realizado con animales sanos, por lo que será necesario realizar futuros estudios en un modelo de miocardio dañado que confirmen los resultados obtenidos.
- Las conclusiones de esta tesis doctoral se relacionan con el uso de los dispositivos de AMC en un corto periodo de tiempo, por lo que sería importante realizar estudios que evalúen si estas diferencias se mantienen con el tiempo.
- Se han estudiado los efectos de la asistencia ventricular sobre el flujo cerebral, sin embargo nos vemos obligados a estudiar el efecto de estos dispositivos sobre otros órganos como el riñón o el hígado, así como la repercusión sobre la perfusión coronaria y la recuperación miocárdica.
- No podemos olvidar la necesidad de los ensayos clínicos aleatorizados que confirmen en humanos los resultados obtenidos en este trabajo, y que muestren su repercusión clínica.

CONCLUSIONES

1. El dispositivo pulsátil con cámara de complianza muestra, en asistencia parcial, un aumento del flujo sanguíneo cerebral con respecto al dispositivo centrífugo Biomedicus y al dispositivo pulsátil Berlin Heart.

2. Los cambios descritos anteriormente no son evidentes al funcionar en la modalidad de asistencia total.

3. No hemos encontrado diferencias significativas en las variables hemodinámicas, de gasometría arterial, hematológicas y metabólicas entre los tres dispositivos, excepto una mayor frecuencia cardíaca en asistencia total en el dispositivo Biomedicus con respecto al dispositivo con cámara de complianza, y un pH mayor en asistencia parcial en el dispositivo Berlin Heart con respecto al dispositivo Biomedicus.

4. No hay una correlación lineal entre la oximetría cerebral y las microesferas en los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria estudiados.

RESUMEN

A pesar de los avances tecnológicos, la incidencia de las complicaciones neurológicas asociadas a los dispositivos de asistencia ventricular es elevada y una parte importante de las mismas son de origen isquémico, teniendo un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

En este trabajo experimental hemos estudiado los efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral de diferentes dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (dispositivo centrífugo Biomedicus, dispositivo pulsátil Berlin Heart y un nuevo dispositivo pulsátil con cámara de complianza), tanto en asistencia total como en asistencia parcial, y hemos analizado sus efectos sobre las variables hemodinámicas, ventilatorias y metabólicas. Para el estudio del flujo sanguíneo cerebral hemos empleado la técnica de microesferas en un modelo experimental porcino.

El dispositivo pulsátil con cámara de complianza mostró un aumento del flujo sanguíneo cerebral en asistencia parcial en relación a los otros dos dispositivos estudiados. Los resultados del trabajo sugieren un mejor perfil de descarga ventricular y un mejor sincronismo entre el dispositivo y el ventrículo nativo con el dispositivo pulsátil con cámara de complianza que con los otros dos dispositivos, lo que le podría conferir ventajas de cara a plantearse un abordaje terapéutico con el objetivo de la recuperación miocárdica. Los resultados también invitan a pensar que la incidencia de eventos neurológicos podría ser menor en el dispositivo pulsátil con cámara de complianza.

Este es el primer estudio que muestra un aumento del flujo sanguíneo cerebral con un dispositivo pulsátil con cámara de complianza respecto al dispositivo pulsátil Berlin Heart y al dispositivo centrífugo Biomedicus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joyce LD, Noon GP, Joyce DL, DeBakey ME. Mechanical circulatory support--a historical review. *ASAIO J.* 2004; 50(6): x-xii.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000; 83(5): 596-602.
3. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart.* 2003; 89(1): 49-53.
4. Boilson BA, Raichlin E, Park SJ, Kushwaha SS. Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2010; 35(1): 8-64.
5. Helman DN, Rose EA. History of mechanical circulatory support. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000; 43(1): 1-4.
6. Lahpor JR. State of the art: implantable ventricular assist devices. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14(5): 554-9.
7. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(10): 1104-18.
8. Adams KF, Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J.* 1998; 135(6 Pt 2 Su): S204-15.
9. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(1): 1-10.

10. Barge-Caballero E, Paniagua-Martin MJ, Marzoa-Rivas R, Campo-Perez R, Rodriguez-Fernandez JA, Perez-Perez A, et al. Usefulness of the INTERMACS Scale for predicting outcomes after urgent heart transplantation. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(3): 193-200.
11. Lietz K, Miller LW. Patient selection for left-ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol*. 2009; 24(3): 246-51.
12. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation*. 2003; 108(25): 3059-63.
13. McCarthy PM, James KB, Savage RM, Vargo R, Kendall K, Harasaki H, et al. Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. Implantable LVAD Study Group. *Circulation*. 1994; 90(5 Pt 2): II83-6.
14. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G, et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation-a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25(6): 971-7.
15. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(3): 689-95.
16. John R, Liao K, Lietz K, Kamdar F, Colvin-Adams M, Boyle A, et al. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134(2): 351-8.

17. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, et al. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62(3): 675-81; discussion 81-2.
18. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation.* 1995; 91(11): 2717-20.
19. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation.* 2005; 112(9 Suppl): I37-45.
20. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation.* 2005; 112(9 Suppl): I32-6.
21. Klotz S, Jan Danser AH, Burkhoff D. Impact of left ventricular assist device (LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008; 97(2-3): 479-96.
22. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Drews T, Lehmkuhl HB, et al. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2008; 118(14 Suppl): S94-105.
23. Allen LA, Felker GM. Advances in the surgical treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23(3): 249-53.
24. Soppa GK, Barton PJ, Terracciano CM, Yacoub MH. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocardium. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23(3): 206-18.

25. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006; 355(18): 1873-84.
26. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, et al. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study. *Circulation*. 2011; 123(4): 381-90.
27. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(20): 1435-43.
28. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, et al. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation*. 2004; 110(8): 975-81.
29. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, et al. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail*. 2005; 11(3): 133-8.
30. Long JW, Healy AH, Rasmusson BY, Cowley CG, Nelson KE, Kfoury AG, et al. Improving outcomes with long-term "destination" therapy using left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135(6): 1353-60; discussion 60-1.
31. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in

the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007; 116(5): 497-505.

32. McGee MG, Parnis SM, Nakatani T, Myers T, Dasse K, Hare WD, et al. Extended clinical support with an implantable left ventricular assist device. *ASAIO Trans*. 1989; 35(3): 614-6.

33. Kung RT, Hart RM. Design considerations for bearingless rotary pumps. *Artif Organs*. 1997; 21(7): 645-50.

34. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009; 361(23): 2241-51.

35. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol*. 1971; 27(1): 3-11.

36. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol*. 1969; 24(5): 723-30.

37. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, Anderson FL, Hammond EH, Jarvik RK, et al. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med*. 1984; 310(5): 273-8.

38. Norman JC, Dacso CC, Reul GJ, Massin EK, Klima T, Kahan BD, et al. Partial artificial heart (ALVAD) use with subsequent cardiac and renal allografting in a patient with stone heart syndrome. *Artif Organs*. 1978; 2(4): 413-20.

39. Starnes VA, Oyer PE, Portner PM, Ramasamy N, Miller PJ, Stinson EB, et al. Isolated left ventricular assist as bridge to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988; 96(1): 62-71.

40. Maher TR, Butler KC, Poirier VL, Gernes DB. HeartMate left ventricular assist devices: a multigeneration of implanted blood pumps. *Artificial organs*. 2001; 25(5): 422-6.
41. Berman M, Parameshwar J, Jenkins DP, Dhital K, Lewis C, Dempster K, et al. Thoratec implantable ventricular assist device: the Papworth experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139(2): 466-73.
42. Drews T, Loebe M, Hennig E, Kaufmann F, Muller J, Hetzer R. The 'Berlin Heart' assist device. *Perfusion*. 2000; 15(4): 387-96.
43. Zhang L, Kapetanakis EI, Cooke RH, Sweet LC, Boyce SW. Bi-ventricular circulatory support with the Abiomed AB5000 system in a patient with idiopathic refractory ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83(1): 298-300.
44. Del Canizo J, Rodriguez-Martinez D, Perez-Caballero R, Quintana B, Ruiz-Fernandez M. Low-cost pulsatile cardiac assist device with compliant input chamber. *Artif Organs*. 2010; 34(2): 136-40.
45. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357(9): 885-96.
46. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report--2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(9): 1182-7.
47. Agarwal S, High KM. Newer-generation ventricular assist devices. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012; 26(2): 117-30.

48. Mert M, Akcevin A, Yildiz CE, Suzer K. Postoperative mechanical circulatory support with Biomedicus centrifugal pump. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005; 13(1): 38-41.
49. Birks EJ. Left ventricular assist devices. *Heart.* 2010; 96(1): 63-71.
50. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122(6): 1186-95.
51. Farrar DJ, Hill JD. Recovery of major organ function in patients awaiting heart transplantation with Thoratec ventricular assist devices. Thoratec Ventricular Assist Device Principal Investigators. *J Heart Lung Transplant.* 1994; 13(6): 1125-32.
52. Letsou GV, Myers TJ, Gregoric ID, Delgado R, Shah N, Robertson K, et al. Continuous axial-flow left ventricular assist device (Jarvik 2000) maintains kidney and liver perfusion for up to 6 months. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(4): 1167-70.
53. Thalmann M, Schima H, Wieselthaler G, Wolner E. Physiology of continuous blood flow in recipients of rotary cardiac assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(3): 237-45.
54. Saito S, Westaby S, Piggot D, Dudnikov S, Robson D, Catarino PA, et al. End-organ function during chronic nonpulsatile circulation. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(4): 1080-5.
55. Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, Radovancevic R, Gregoric ID, Frazier OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with

continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(8): 815-8.

56. Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, Pierson RN, 3rd, Johnson FL, Brown JM, et al. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83(3): 1082-8.

57. Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(4): 352-9.

58. Thohan V, Stetson SJ, Nagueh SF, Rivas-Gotz C, Koerner MM, Lafuente JA, et al. Cellular and hemodynamics responses of failing myocardium to continuous flow mechanical circulatory support using the DeBakey-Noon left ventricular assist device: a comparative analysis with pulsatile-type devices. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(5): 566-75.

59. Welp H, Rukosujew A, Tjan TD, Hoffmeier A, Kosek V, Scheld HH, et al. Effect of pulsatile and non-pulsatile left ventricular assist devices on the renin-angiotensin system in patients with end-stage heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58 Suppl 2: S185-8.

60. Hernandez AF, Shea AM, Milano CA, Rogers JG, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Long-term outcomes and costs of ventricular assist devices among Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2008; 300(20): 2398-406.

61. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Kay J, Siegenthaler MP, et al. Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88(4): 1162-70.

62. John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Boyle A, Joyce L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(4): 1227-34; discussion 34-5.
63. Atluri P, Acker MA, Jessup M. The next decade in mechanical assist: advances that will help the patient and the doctor. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26(3): 256-60.
64. Andersen M, Videbaek R, Boesgaard S, Sander K, Hansen PB, Gustafsson F. Incidence of ventricular arrhythmias in patients on long-term support with a continuous-flow assist device (HeartMate II). *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(7): 733-5.
65. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, Wang IW, Mann DL, Ewald GA, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(4): 1270-7.
66. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, Patel ND, Russell SD, et al. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(2): 164-74.
67. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(2): 515-20.
68. Gordon RJ, Quagliarello B, Lowy FD. Ventricular assist device-related infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(7): 426-37.

69. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(4 Suppl): S1-39.
70. Slaughter MS, Sobieski MA, Gallagher C, Dia M, Silver MA. Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate XVE left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 2008; 35(3): 245-9.
71. Potapov EV, Stepanenko A, Krabatsch T, Hetzer R. Managing long-term complications of left ventricular assist device therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(3): 237-44.
72. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg*. 2008; 23(3): 185-94.
73. Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Moazami N, Pagani FD, et al. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(9): 881-7.
74. Stern DR, Kazam J, Edwards P, Maybaum S, Bello RA, D'Alessandro DA, et al. Increased incidence of gastrointestinal bleeding following implantation of the HeartMate II LVAD. *J Card Surg*. 2010; 25(3): 352-6.
75. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137(1): 208-15.
76. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(2): 115-23.

77. Tigges-Limmer K, Schonbrodt M, Roefe D, Arusoglu L, Morshuis M, Gummert JF. Suicide after ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(6): 692-4.
78. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011; 2011: 823525.
79. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890; 11(1-2): 85-158 17.
80. Norup Nielsen A, Lauritzen M. Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex. *J Physiol*. 2001; 533(Pt 3): 773-85.
81. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? *Science*. 1987; 237(4817): 896-8.
82. Murkin JM. Cerebral autoregulation: the role of CO₂ in metabolic homeostasis. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 11(4): 269-73.
83. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(9): 3913-6.
84. Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation*. 2003; 107(14): 1901-5.
85. Pelligrino DA, Gay RL, 3rd, Baughman VL, Wang Q. NO synthase inhibition modulates NMDA-induced changes in cerebral blood flow and EEG activity. *Am J Physiol*. 1996; 271(3 Pt 2): H990-5.
86. Hoehn K, White TD. Role of excitatory amino acid receptors in K⁺- and glutamate-evoked release of endogenous adenosine from rat cortical slices. *J Neurochem*. 1990; 54(1): 256-65.

87. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol.* 1902; 28(3): 220-31.
88. Kirber MT, Walsh JV, Jr., Singer JJ. Stretch-activated ion channels in smooth muscle: a mechanism for the initiation of stretch-induced contraction. *Pflugers Arch.* 1988; 412(4): 339-45.
89. Davis MJ, Donovitz JA, Hood JD. Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1992; 262(4 Pt 1): C1083-8.
90. Lok J, Gupta P, Guo S, Kim WJ, Whalen MJ, van Leyen K, et al. Cell-cell signaling in the neurovascular unit. *Neurochem Res.* 2007; 32(12): 2032-45.
91. Ter Laan M, van Dijk JM, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth.* 2013; 111(3): 361-7.
92. Tisdall MM, Smith M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br J Anaesth.* 2007; 99(1): 61-7.
93. Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23(5): 576-81.
94. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977; 198(4323): 1264-7.
95. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.* 1988; 33(12): 1433-42.

96. Kurth CD, Levy WJ, McCann J. Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation thresholds for hypoxia-ischemia in piglets. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22(3): 335-41.
97. Smith M, Elwell C. Near-infrared spectroscopy: shedding light on the injured brain. *Anesth Analg.* 2009; 108(4): 1055-7.
98. Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. *Br J Anaesth.* 1999; 82(6): 831-7.
99. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia.* 2002; 57(10): 999-1006.
100. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18(5): 552-8.
101. Edmonds HL, Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum.* 2002; 5(3): 225-8.
102. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum.* 2004; 7(5): E376-81.
103. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007; 104(1): 51-8.

104. Morgan JA, John R, Rao V, Weinberg AD, Lee BJ, Mazzeo PA, et al. Bridging to transplant with the HeartMate left ventricular assist device: The Columbia Presbyterian 12-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127(5): 1309-16.
105. Becker M, Beglinger R, Stauffer UG. [The Gottinger minipig as a laboratory animal (author's transl)]. *Res Exp Med (Berl).* 1976; 167(2): 185-92.
106. King RB, Bassingthwaite JB, Hales JR, Rowell LB. Stability of heterogeneity of myocardial blood flow in normal awake baboons. *Circ Res.* 1985; 57(2): 285-95.
107. Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, et al. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation.* 1991; 83(3): 974-82.
108. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119(3): 480-6.
109. Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin.* 2001; 19(4): 547-55.
110. Juonala M, Viikari JS, Rasanen L, Helenius H, Pietikainen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(6): 1376-82.
111. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129(1): 9-17.

112. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail.* 2003; 9(3): 180-7.
113. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(6): 428-34.
114. Garrett N, Martini EM. The boomers are coming: a total cost of care model of the impact of population aging on the cost of chronic conditions in the United States. *Dis Manag.* 2007; 10(2): 51-60.
115. Badiwala MV, Rao V. Left ventricular device as destination therapy: are we there yet? *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24(2): 184-9.
116. Birks EJ, Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A. The role of bridge to transplantation: should LVAD patients be transplanted? *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19(2): 148-53.
117. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Clinical experience with an implantable, intracardiac, continuous flow circulatory support device: physiologic implications and their relationship to patient selection. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77(1): 133-42.
118. Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID, Delgado R. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology.* 2004; 101(1-3): 111-6.
119. Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, Parides MK, Bourge RC, Watson JT, et al. Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the

Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience. *Circulation*. 2004; 109(20): 2423-7.

120. McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, Goormastic M, Hobbs RE, Starling RC, et al. One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 115(4): 904-12.

121. Copeland JG, 3rd, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, et al. Comparison of the CardioWest total artificial heart, the novacor left ventricular assist system and the thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(3 Suppl): S92-7; discussion S114-5.

122. Prinzen FW, Bassingthwaight JB. Blood flow distributions by microsphere deposition methods. *Cardiovasc Res*. 2000; 45(1): 13-21.

123. Johnston GG, Hammill F, Marzec U, Gerard D, Johansen K, Dilley RB, et al. Prolonged pulseless perfusion in unanesthetized calves. *Arch Surg*. 1976; 111(11): 1225-30.

124. Tominaga R, Smith WA, Massiello A, Harasaki H, Golding LA. Chronic nonpulsatile blood flow. I. Cerebral autoregulation in chronic nonpulsatile biventricular bypass: carotid blood flow response to hypercapnia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 108(5): 907-12.

125. Kashiwazaki S. Effects of artificial circulation by pulsatile and non-pulsatile flow on brain tissues. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 6(6): 389-96.

126. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg*. 1987; 66(9): 825-32.

127. Hindman B. Cerebral physiology during cardiopulmonary bypass: pulsatile versus nonpulsatile flow. *Adv Pharmacol.* 1994; 31: 607-16.
128. Onoe M, Mori A, Watarida S, Sugita T, Shiraishi S, Nojima T, et al. The effect of pulsatile perfusion on cerebral blood flow during profound hypothermia with total circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108(1): 119-25.
129. Geha AS, Salaymeh MT, Abe T, Baue AE. Effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on cerebral metabolism. *J Surg Res.* 1972; 12(6): 381-7.
130. Watanabe T, Orita H, Kobayashi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Comparative study of circulatory arrest, nonpulsatile low-flow perfusion, and pulsatile low-flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97(3): 396-401.
131. Anstadt MP, Tedder M, Hegde SS, Perez-Tamayo RA, Crain BJ, Khian Ha VL, et al. Pulsatile versus nonpulsatile reperfusion improves cerebral blood flow after cardiac arrest. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56(3): 453-61.
132. Undar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, Fraser CD, Jr. Pediatric physiologic pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 2002; 26(11): 919-23.
133. Undar A, Eichstaedt HC, Bigley JE, Deady BA, Porter AE, Vaughn WK, et al. Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion on cerebral hemodynamics investigated with a new pediatric pump. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124(2): 413-6.

134. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, et al. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation*. 2000; 102(19 Suppl 3): III183-7.
135. Zimpfer D, Wieselthaler G, Czerny M, Fakin R, Haider D, Zrunek P, et al. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J*. 2006; 52(1): 24-7.
136. Polska E, Schima H, Wieselthaler G, Schmetterer L. Choroidal microcirculation in patients with rotary cardiac assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(6): 572-8.
137. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(4): 312-21.
138. Maybaum S, Williams M, Barbone A, Levin H, Oz M, Mancini D. Assessment of synchrony relationships between the native left ventricle and the HeartMate left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(5): 509-15.
139. Dalby MC, Banner NR, Tansley P, Grieve LA, Partridge J, Yacoub MH. Left ventricular function during support with an asynchronous pulsatile left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22(3): 292-300.
140. Heredero A, Perez-Caballero R, Otero J, Rodriguez-Martinez D, Quintana-Villamandos B, Rodriguez-Bernal G, et al. Synchrony relationships between the left ventricle and a left ventricular assist device: an experimental study in pigs. *Int J Artif Organs*. 2012; 35(4): 272-8.

141. Bartoli CR, Giridharan GA, Litwak KN, Sobieski M, Prabhu SD, Slaughter MS, et al. Hemodynamic responses to continuous versus pulsatile mechanical unloading of the failing left ventricle. *ASAIO J.* 2010; 56(5): 410-6.
142. Sezai A, Shiono M, Orime Y, Nakata K, Hata M, Nemoto M, et al. Comparison studies of major organ microcirculations under pulsatile- and nonpulsatile-assisted circulations. *Artif Organs.* 1996; 20(2): 139-42.
143. Orime Y, Shiono M, Nakata K, Hata M, Sezai A, Yamada H, et al. The role of pulsatility in end-organ microcirculation after cardiogenic shock. *ASAIO J.* 1996; 42(5): M724-9.
144. Nakata K, Shiono M, Orime Y, Hata M, Sezai A, Saitoh T, et al. Effect of pulsatile and nonpulsatile assist on heart and kidney microcirculation with cardiogenic shock. *Artif Organs.* 1996; 20(6): 681-4.
145. Murkin JM. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology.* 2011; 114(1): 12-3.
146. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schon J, et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011; 114(1): 58-69.
147. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(1): 44-52.
148. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(3): 172-81.

149. Birks EJ, George RS. Molecular changes occurring during reverse remodelling following left ventricular assist device support. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010; 3(6): 635-42.
150. Maybaum S, Kamalakannan G, Murthy S. Cardiac recovery during mechanical assist device support. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 20(3): 234-46.
151. Baba HA, Wohlschlaeger J. Morphological and molecular changes of the myocardium after left ventricular mechanical support. *Curr Cardiol Rev.* 2008; 4(3): 157-69.
152. Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The AH, Naka Y, Joshi N, et al. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: a primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation.* 2001; 104(6): 670-5.
153. Kato TS, Chokshi A, Singh P, Khawaja T, Cheema F, Akashi H, et al. Effects of continuous-flow versus pulsatile-flow left ventricular assist devices on myocardial unloading and remodeling. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(5): 546-53.
154. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Stepanenko A, Krabatsch T, Potapov E, et al. Heart failure reversal by ventricular unloading in patients with chronic cardiomyopathy: criteria for weaning from ventricular assist devices. *Eur Heart J.* 2011; 32(9): 1148-60.
155. Frazier OH, Delgado RM, 3rd, Scroggins N, Odegaard P, Kar B. Mechanical bridging to improvement in severe acute "nonischemic, nonmyocarditis" heart failure. *Congest Heart Fail.* 2004; 10(2): 109-13.
156. Margulies KB, Rame JE. Adaptations to pulsatile versus nonpulsatile ventricular assist device support. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(5): 535-7.

157. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*. 2009; 103 Suppl 1: i3-13.
158. Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72(7-8): 605-25.
159. Fischer GW. Recent advances in application of cerebral oximetry in adult cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 12(1): 60-9.
160. Todd MM, Wu B, Maktabi M, Hindman BJ, Warner DS. Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am J Physiol*. 1994; 267(5 Pt 2): H2025-31.
161. Argiriadou H, Anastasiadis K, Antonitsis P, Karapanagiotidis G, Foroulis CN, Piggott D, et al. Use of cerebral oximetry for monitoring cardiac output during off-pump implantation of Jarvik 2000 left ventricular assist device. *Artif Organs*. 2010; 34(3): 267-71.
162. Paquet C, Deschamps A, Denault AY, Couture P, Carrier M, Babin D, et al. Baseline regional cerebral oxygen saturation correlates with left ventricular systolic and diastolic function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22(6): 840-6.
163. Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(1): 89-94.
164. Vohra HA, Modi A, Ohri SK. Does use of intra-operative cerebral regional oxygen saturation monitoring during cardiac surgery lead to improved clinical outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9(2): 318-22.
165. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(1): 36-44; discussion -5.

166. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 11(4): 274-81.
167. Hou X, Ding H, Teng Y, Zhou C, Tang X, Li S. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas.* 2007; 28(10): 1251-65.
168. Kurth CD, McCann JC, Wu J, Miles L, Loepke AW. Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic-ischemic injury in piglets. *Anesth Analg.* 2009; 108(4): 1268-77.
169. Goddard-Finegold J, Louis PT, Rodriguez DL, David Y, Contant CF, Rolfe P. Correlation of near infrared spectroscopy cerebral blood flow estimations and microsphere quantitations in newborn piglets. *Biol Neonate.* 1998; 74(5): 376-84.
170. Skov L, Pryds O, Greisen G. Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance. *Pediatr Res.* 1991; 30(6): 570-3.
171. Quintana-Villamandos B, Rodriguez-Bernal GJ, Perez-Caballero R, Otero J, Ruiz M, Delgado-Martos MJ, et al. Severe hypoxaemia with a left ventricular assist device in a minipig model with an undiagnosed congenital cardiac disease. *Lab Anim.* 2012; 46(1): 77-80.
172. Kocabas S, Askar FZ, Yagdi T, Engin C, Ozbaran M. Anesthesia for ventricular assist device placement: experience from a single center. *Transplant Proc.* 2013; 45(3): 1005-8.

173. Mets B. Anesthesia for left ventricular assist device placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000; 14(3): 316-26.
174. Heath MJ, Dickstein ML. Perioperative management of the left ventricular assist device recipient. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000; 43(1): 47-54.
175. Nicolosi AC, Pagel PS. Perioperative considerations in the patient with a left ventricular assist device. *Anesthesiology*. 2003; 98(2): 565-70.
176. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth*. 2003; 91(4): 551-65.
177. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth*. 2003; 91(4): 566-76.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de bomba centrífuga	29
Figura 2. Quirófanos de la Unidad de Cirugía Experimental del H.G.U. Gregorio Marañón	61
Figura 3. Monitor INVOS 5100	64
Figura 4. Esquema Berlin Heart Excor	65
Figura 5. Berlin Heart Excor implantado	66
Figura 6. Dispositivo pulsátil con cámara de complianza	68
Figura 7. Dispositivo pulsátil con cámara de complianza implantada	69
Figura 8. Esquema y fotografía de bomba Biomedicus	70
Figura 9. Bomba Biomedicus implantada	70
Figura 10. Consola BCM 3200	71

Figura 11. Consola Biomedicus	72
Figura 12. Separación aorta y arteria pulmonar	82
Figura 13. Aortotomía longitudinal	83
Figura 14. Cánulas	84
Figura 15. Flujo cerebral en ambos lóbulos frontales tras 30 min de asistencia total: lóbulo derecho (figura 15A) y lóbulo izquierdo (figura 15B). Los valores se expresan como media \pm ds.	108
Figura 16. Flujo cerebral en ambos lóbulos frontales tras 30 min de asistencia parcial: lóbulo derecho (figura 16A) y lóbulo izquierdo (figura 16B). Los valores se expresan como media \pm ds. * $p \leq 0,05$ vs BC, ** $p \leq 0,01$ vs BC, † $p \leq 0,05$ vs BH, # $p \leq 0,01$ vs BH.	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Distribución de la edad, peso y talla en los tres grupos experimentales, dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **98**

Tabla II. Variables hemodinámicas I: mediciones basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). Se han reflejado las mediciones de la temperatura en los diferentes tiempos y en los distintos dispositivos. **100**

Tabla III. Variables hemodinámicas II: mediciones basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **101**

Tabla IV. Variables hemodinámicas III: mediciones basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **102**

Tabla V. Variables de la gasometría arterial: mediciones basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **104**

Tabla VI. Variables metabólicas y hematológicas: medidas basales (antes del clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **105**

Tabla VII. Saturación regional cerebral de oxígeno: medidas basales (antes de clampaje: basal), antes de iniciar la asistencia (AAs), tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **106**

Tabla VIII. Microesferas en ambos hemisferios cerebrales, tras 30 minutos de asistencia total (AT 30') y a los 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el dispositivo de asistencia ventricular Biomedicus (BC), en el dispositivo de asistencia pulsátil Berlin Heart (BH) y en el nuevo dispositivo de asistencia pulsátil (CC). **107**

Tabla IX. Evolución de las variables hemodinámicas en la interacción tiempo y tipo de asistencia. **112**

Tabla X. Evolución de las variables de la gasometría arterial, de las variables metabólicas y de las variables hematológicas en la interacción tiempo y tipo de asistencia. **115**

Tabla XI. Microesferas a lo largo del tiempo y según el tipo de asistencia. **116**

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AA	antes de asistencia circulatoria
ACV	accidente cerebrovascular
AIT	accidente isquémico transitorio
AMC	asistencia mecánica circulatoria
AP30'	tras 30 minutos de asistencia parcial
AT30'	tras 30 minutos de asistencia total
BC	dispositivo centrífugo Biomedicus
BH	dispositivo pulsátil Berlin Heart
CC	dispositivo pulsátil con cámara de complianza
CEC	circulación extracorpórea
DHb	desoxihemoglobina
FC	frecuencia cardíaca
FDA	Federal Drug Administration agency
FSC	flujo sanguíneo cerebral
GC	gasto cardíaco
Hb	hemoglobina
HCO₃⁻	bicarbonato
Hcto	hematocrito

IC	insuficiencia cardiaca
I_c	índice cardiaco
IRVP	índice de resistencias vasculares pulmonares
IRVS	índice de resistencias vasculares sistémicas
IVS	índice de volumen sistólico
ITSVD	índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho
ITSVI	índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo
ITDA	Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario
ME	microesferas
NIR	luz cercana al infrarrojo
NIRS	espectroscopia cercana al infrarrojo
NO	óxido nítrico
OHb	oxihemoglobina
PaCO₂	presión arterial de dióxido de carbono
PA_m	presión arterial sistémica media
PAP_m	presión arterial pulmonar media
PaO₂	presión arterial de oxígeno
PCP	presión capilar pulmonar

PVC	presión venosa central
rScO₂	saturación regional cerebral de oxígeno
RVP	resistencias vasculares pulmonares
RVS	resistencias vasculares sistémicas
T^a	temperatura
TxC	trasplante cardiaco
SvO₂	saturación de oxígeno venosa mixta
VS	volumen sistólico

ANEXO

Nuestro grupo de investigación ha publicado los siguientes
artículos en relación con este tema

Copia del manuscrito aceptado para publicación el 27-12-2013 en: “Journal of Experimental & Clinical Cardiology”.

EFFECTS OF VENTRICULAR ASSIST DEVICES ON CEREBRAL BLOOD FLOW: COMPARISON OF PULSATILE-FLOW AND CONTINUOUS-FLOW DEVICES

Guillermo Juan Rodríguez-Bernal MD¹, Jose Javier Sánchez-Hernández PhD², Paloma Morillas MD¹, Javier Otero MD³, Juan Francisco Del Cañizo MD PhD⁴, María Jesús Delgado-Martos PhD⁴, Emilio Delgado-Baeza MD PhD⁴, Begoña Quintana-Villamandos MD PhD^{1,5}

¹Department of Anaesthesiology, Reanimation and Intensive care, Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid, Spain

²Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Autónoma University Madrid, Spain

³Department of Cardiac Surgery Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁴Department Experimental Medicine and Surgery Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid, Spain

⁵Department Farmacology Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

Corresponding author: Begoña Quintana-Villamandos, Department of Anaesthesiology, Hospital General Gregorio Marañón, C/ Doctor Esquerdo, 46, Madrid, 28007 Spain, E-mail: bequoquinti@gmail.com, Telephone: +34915868367

ABSTRACT

OBJECTIVE: To date, no studies have demonstrated which mechanical circulatory assist device best maintains adequate cerebral blood flow. The aim of the present study was to measure cerebral blood flow in three different left ventricular assist devices pulsatile and non-pulsatile.

METHODS: Three different left ventricular assist devices were implanted in fifteen minipigs: Bio-Medicus centrifugal pump (BC), a new pulsatile device with a compliance chamber (CC), and a Berlin Heart device (BH). The cerebral blood flow was measured by the colored microspheres method after implantation assist devices, at 30 min of total support, and at 30 min of partial support.

RESULTS: At 30 min of total support no statistically significant changes of cerebral blood flow were observed between the three groups in right and left frontal lobes. However, cerebral blood flow was higher at 30 min of partial support in the CC group than in the BC and BH groups in right and left frontal lobes .

CONCLUSIONS: Our results showed greater cerebral blood flow during partial support in the new pulsatile device with a compliance chamber than the Berlin Heart device and Bio-Medicus centrifugal pump.

Keywords: Brain, cerebral flow, heart.

INTRODUCTION

The goal of left ventricular assist devices (LVADs) is to unload a failing left ventricle, thereby enabling myocardial recovery, destination therapy, or, more commonly, a bridge to cardiac transplantation [1]. The 2 currently available LVADs are the continuous-flow device and the pulsatile-flow device. First-generation implantable LVADs used a pulsatile pump, which gives excellent circulatory support and has resulted in prolonged survival and better quality of life [2-4]. In the last decade, the design of LVADs intended for long-term use has evolved from the first generation of pulsatile pumps to today's smaller and lighter continuous-flow pumps.

Several studies suggest that adequate end-organ perfusion is an important determinant of outcome in patients with heart failure [5,6] and that it can be improved with the implantation of an LVAD [2,6-10]. Nevertheless, the question of which device has the best outcome remains open to debate, and some studies have demonstrated better end-organ blood flow with pulsatile pumps [11-13], whereas others found no significant differences between devices [14-15]. An LVAD is often the only therapeutic option in patients with end-stage heart failure [16]. LVADs are now an established modality for treating end-stage heart failure, although adverse events have been reported [3]. It is widely established that LVADs produce neurologic complications, whose incidence ranges from 5% to 57% [4,17]. Few data are available on the effect of LVADs on cerebral blood flow.

The aim of this study was to investigate differences in cerebral blood flow after implantation of 3 LVADs under conditions of total support and partial support. The 3 devices were the Bio-Medicus 540 centrifugal pump (BC), a new pulsatile device with a compliance chamber (CC) [18], and the Berlin Heart Excor (BH).

MATERIALS AND METHODS

Animals

The study sample comprised fifteen minipigs, weighing 25-35 kg. Each device was implanted in five minipigs.

The animal line was developed by Dr. Sachs at the National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, USA). The animals used in our experiment came from the farm of the Technological Institute of Agrarian Development (EX 013-C) (Community of Madrid, Spain), which is licensed to breed and supply animals for research and other scientific purposes. At this center, animals are housed in purpose-built facilities. The pigs were moved from this farm to the Experimental Medicine and Surgery Unit of Hospital Gregorio Marañón (ES280790000087) and housed in individual cages, where they remained under a controlled environment (20-22°C and relative humidity of 55%) until the intervention. The study was performed in accordance with European Union guidelines on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (Directive 2010/63/EU and Spanish Royal Decree RD 53/2013 BOE).

Anaesthesia Protocol

The animals were simultaneously premedicated with intramuscular ketamine 20 mg/kg (Ketolar, Parke-Davis, Madrid, Spain) and atropine 0.04 mg/kg (Atropina Braun, Serrapamies, Reus, Spain). A 22-gauge intravenous catheter was then inserted into the marginal ear vein. An electrocardiogram was recorded throughout the procedure. General anaesthesia was induced with intravenous fentanyl 2.5 µg/kg (Fentanest, Kern Pharma, Barcelona, Spain) and propofol 4 mg/kg (Diprivan 1%, Astra Zeneca, Madrid, Spain). Anaesthesia was maintained with intravenous fentanyl (2.5 µg/kg/30 min) and propofol (11-12 mg/kg/h). The lungs were mechanically ventilated using a Dräger SA1

ventilator (Dräger Medical AG, Lübeck, Germany) with an FIO_2 of 1 and a tidal volume of 12-15 mL/kg, and the respiratory rate was adjusted to maintain normocapnia. A 9F arterial catheter was inserted into the right femoral artery for continuous mean systemic arterial pressure measurement (AP_m), and a pulmonary artery catheter (7.5F Swan-Ganz CCOmbo catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) connected to an oximetry monitor (Vigilance, Edwards Critical-Care Division, Irvine, California, USA) was inserted into the right internal jugular vein to measure continuous cardiac output (CO), mean pulmonary artery pressure (PAP_m), and mixed venous oxygen saturation (SvO_2).

Surgical Protocol

After median sternotomy, the animal was heparinized at a dose of 4 mg/kg. An aortic cross-clamp was applied and a 2-cm aortotomy performed. The output cannula of the LVAD was anastomosed to the ascending aorta, and the input cannula (23F Medtronic Ultraflex, Medtronic Inc, Minneapolis, USA) was placed through the apex of the left ventricle. Finally, both cannulae were connected to the devices. Console parameters were adjusted to obtain a flow equivalent to baseline cardiac output (before LVAD is initiated) using the pulmonary artery catheter (total support) for 30 minutes. When the procedure had finished, console parameters were adjusted to reduce pump flow to 50% (partial support) for 30 minutes.

Ventricular Assist System

Centrifugal flow. The BC (Bio-Medicus 540 centrifugal pump, Medtronic, Minneapolis, USA), was the device implanted in the minipigs undergoing continuous-flow support.

Pulsatile flow. The BH (Berlin Heart Excor, Berlin, Germany) was the pulsatile device (only 1 left ventricle) used in our study.

The CC [18] has two chambers: the pump chamber and the compliance chamber. The pump chamber is the blood chamber, which is an elastic polyurethane tube located within a rigid methacrylate chamber connected to the console. The compliance chamber is also an elastic polyurethane tube, but with thicker walls. During filling of the pump chamber, blood is ejected from the input chamber and the walls collapse. During systole, elastic recovery of the walls takes blood from the atrium or the ventricle (depending on the location of the input cannula) to fill the chamber, which acts as a filter between the pump chamber and the native heart, thus improving unloading of the ventricle.

When the LVAD was used with pulsatile flow, we used a BCM 3200 console (Biomed S.A., Spain).

Flow measurements: Input and output flows were measured using ultrasound transducers (EMTEC, Germany) attached to the input and output cannula of the device.

Measurement and Sampling Time Points

Cerebral Blood Flow Measurements

Colored microspheres (Dye-Trak, Triton Technology Inc., San Diego, California, USA) were used to measure cerebral blood flow (1.5 million microspheres per injection, diameter 12 microns) [19]. Once the LVAD was implanted (baseline), yellow microspheres were injected into the left atrium. The LVAD was then initiated, and working parameters were adjusted to achieve maximum pump flow (total support). These conditions were maintained for 30 minutes, after which time eosin microspheres were injected (TS30'). Pump flow was then reduced to half the maximum flow (partial support) and maintained for a further 30 minutes. Finally, violet microspheres were injected (PS30').

Haemodynamic Measurements

Haemodynamic measurements were recorded at baseline, TS30', and PS30'.

Blood Gas Measurements

A femoral arterial catheter was used to perform the blood gas analyses at baseline, TS30', and PS30'.

After each experiment, the animal was sacrificed using potassium chloride, and tissue samples of both cerebral hemispheres were obtained to measure cerebral blood flow. The tissue was then digested, the microspheres were harvested, and blood flow to the brain was assessed [19].

Statistical Analysis

The primary endpoint was cerebral blood flow in mechanical circulatory assist device, which is compared between groups. The quantitative variables were expressed as mean \pm SD. We used the Kolmogorov-Smirnov test to analyze the normal distribution of quantitative variables. The parameters were compared using single-factor ANOVA. A post hoc Bonferroni correction was applied. Statistical significance was set at a *P* value <0.05 (two tail) and 80% of power. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and S-PLUS 6.1.

RESULTS

No differences were detected between the BC, BH, and CC groups with respect to age (118 \pm 26 vs. 113 \pm 23 vs. 134 \pm 44 days) or weight (24 \pm 7 vs. 24 \pm 7 vs. 35 \pm 9 kg).

Evaluation of Cerebral Blood Flow

No significant differences were observed in cerebral blood flow between the 3 groups at baseline. Cerebral blood flow in both frontal lobes was similar between the 3 groups at TS30' (right lobe, $P=0.52$; and left lobe, $P=0.19$) (Figure 1A and B). However, cerebral blood flow was higher at PS30' in the CC group than in the BC and BH groups in the right lobe ($P=0.001$) (Figure 2A) and in the left lobe ($P=0.01$) (Figure 2B). No significant differences were observed in cerebral blood flow between the BC and BH in partial support (Figure 2A and B).

Haemodynamic and Metabolic Outcomes

Haemodynamic variables remained stable in all 3 groups. The only differences between them were for heart rate, which was lower in the CC group than in the BC group at TS30' (Table 1).

No differences were observed between the 3 groups (BC, BH, and CC) for continuous cardiac output at baseline (2.4 ± 0.6 vs. 2.5 ± 1 vs. 2.8 ± 0.8 L/min), TS30' (2.7 ± 0.8 vs. 2.3 ± 0.8 vs. 3.1 ± 0.9 L/min), and PS30' (2.5 ± 0.7 vs. 2.6 ± 0.5 vs. 2.9 ± 0.5 L/min).

No significant changes were observed between the BC, BH, and CC groups with respect to metabolic variables at baseline: glycemia (68 ± 7 vs. 94 ± 28 vs. 97 ± 28 mg/dl), lactic acid (1.4 ± 0.9 vs. 0.9 ± 0.3 vs. 1.6 ± 0.8 mmol/L), and temperature (35.3 ± 0.6 vs. 35.2 ± 1.3 vs. 35.2 ± 1.6 °C); TS30': glycemia (106 ± 67 vs. 95 ± 24 vs. 104 ± 23 mg/dl), lactic acid (1.4 ± 0.8 vs. 1.1 ± 0.5 vs. 1.9 ± 1.5 mmol/L), and temperature (34.5 ± 0.8 vs. 34.8 ± 1.5 vs. 34.5 ± 1.7 °C), and PS30' : glycemia (110 ± 84 vs. 100 ± 21 vs. 117 ± 31 mg/dl), lactic acid (1.4 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.6 vs. 1.7 ± 1 mmol/L), and temperature (34.1 ± 0.8 vs. 34.4 ± 1.1 vs. 33.9 ± 2.1 °C).

Blood Gas Analysis

Arterial oxygenation was similar in all 3 groups at baseline, TS30', and PS30'. Only pH was significantly higher at PS30' in the BH group than in the BC group ($P=0.038$) (Table 2).

DISCUSSION

LVADs are increasingly used owing to the shortage of appropriate donor organs and the long waiting times for heart transplantation. These devices have also been applied for destination therapy, as a bridge to recovery, and as a bridge to decision making. Although LVADs have been shown to improve neurological and neurocognitive function, neurological complications may be observed [20].

Neurological adverse events can occur at any time in patients with an LVAD (prevalence of 2%-48% and incidence of 0.009 to 5.73 events per patient-year) [20] and are associated with high morbidity and mortality. These rates vary widely owing to differences in device design; for example, Slaughter et al [21] found much lower rates of neurologic events and stroke than Lazar et al [21] (9.5% vs 44% for neurologic events and 0% vs 16% for stroke) because of modifications to the device (HeartMateXVE). In our study, cerebral blood flow was greater with the CC than with the BH. The existence of a compliance chamber acting as a filter between the pump chamber and the native heart improves unloading of the ventricle in the CC (the compliance chamber fills mainly during systole) [18] and could explain the greater cerebral blood flow in this device than in the BH. Stroke, which can be caused by hypoperfusion, is the most frequent cerebral event in patients with LVADs. It occurs in 4% to 11% of cases and could be related to the type of pulsatile device implanted [22]; therefore, cerebral blood flow can vary with the pulsatile device used.

Some studies have demonstrated better end-organ blood flow with pulsatile-flow pumps [11,13]; however, there is increasing evidence of preserved and even improved microcirculation and organ function with continuous-flow devices [23]. Although few studies have compared the effect of both devices on cerebral blood flow, we found cerebral blood flow to be greater in the CC than in the BC. These results were consistent with those of the piglet study by Undar et al [12], who maintained that the pulsatile pump generates higher haemodynamic energy than the nonpulsatile pump, thus enhancing cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. In their comparison with pulsatile blood flow, Watanabe et al [24] reported detrimental effects for nonpulsatile blood flow on cerebral blood flow, autoregulation, metabolic status, and clinical manifestations; however, these effects were not observed in long-term nonpulsatile left heart bypass [25]. Our results show that, since the new pulsatile assist device increases cerebral blood flow, it could prove beneficial in short-term applications, although we do not know its effects in long-term experiments.

To date, no studies have demonstrated which mechanical circulatory assist device is best for maintaining adequate cerebral blood flow. Neurological events are among the most common complications after placement of LVADs; therefore, the choice of an appropriate LVAD is important in patients at greater risk of neurological damage.

In conclusion, our results showed greater cerebral blood flow in the new pulsatile device than in the BH and BC. These findings may have important implications for patients with LVADs in the intensive care unit. Further investigations are needed to evaluate the clinical implications.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Bielecka A, Wierzbicka M, Goch JH. The ventricular assist device: a bridge to ventricular recovery, a bridge to heart transplantation or destination therapy? *Cardiol J* 2007;14:14-23.
- [2] Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H *et al.* Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg* 1995;222:327-338.
- [3] Mitter N, Sheinberg R. Update on ventricular devices. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:57-66.
- [4] Lahpor, JR. State of the art: implantable ventricular assist devices. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:554-559.
- [5] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-678.
- [6] Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, Radovancevic R, Gregoric ID, Fraizer OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:815-818.
- [7] Letsou GV, Myers TJ, Gregoric ID, Delgado R, Shah N, Robertson K *et al.* Continuous axial-flow left ventricular assist device (Jarvik 2000) maintains kidney and liver perfusion for up to 6 months. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1167-1170.
- [8] Thalmann M, Schima H, Wieselthaler G, Wolner E. Physiology of continuous blood flow in recipients of rotary cardiac assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:237-245.

- [9] Butler J, Geisberg C, Howser R, Portner PM, Rogers JG, Deng MG *et al.* Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1745-1751.
- [10] Farrar DJ, Hill JD. Recovery of mayor organ function in patients awaiting heart transplantation with thoracic ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:1125-1132.
- [11] Amir O, Radovancevic B, Delgado RM 3rd, Kar B, Radovancevic R, Henderson M *et al.* Peripheral vascular reactivity in patients with pulsatile vs axial flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:391-394.
- [12] Undar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, Fraser CD Jr. Pediatric physiologic pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2002;26:919-923.
- [13] Undar A, Masai T, Yang SQ, Eichstaedt HC, McGarry MC, VaughnWK *et al.* Pulsatile perfusion improves regional myocardial blood flow during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in a neonatal piglet model. *ASAIO J* 2002;48:90-95.
- [14] Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-Adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:352-359.
- [15] Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, Pierson RN 3rd, Johnson JM, Brown JM *et al.* Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1082-1088.
- [16] Klotz S, Stypmann J, Welp H, Schmid C, Drees G, Rukosujew A *et al.* Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and posttransplant? *Ann Thorac Surg* 2006;82:1774-1778.

- [17] Pae WE, Connell JM, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R *et al.* Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS). *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1-8.
- [18] Cañizo JF, Rodríguez-Martínez D, Pérez-Caballero R, Quintana B, Ruiz M. Low-cost Pulsatile Cardiac Assist Device with Compliant Input Chamber. *Artif Organs* 2010;34:136-140.
- [19] Prinzen FW, Bassingthwaite JB. Blood flow distributions by microsphere deposition methods. *Cardiovasc Res* 2000;45:13-21.
- [20] Slaughter MS, Sobieski MA, Gallagher C, Dia M, Silver MA. Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate. *Tex Heart Inst J* 2008;35:245-249.
- [21] Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, Parides MK, Bourge RC, Watson JT *et al.* Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure. The randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH). *Circulation* 2004;109:2423-2427.
- [22] Morgan JA, Jhon R, Rao V, Weinberg AD, Lee BJ, Mazzeo PA *et al.* Bridging to transplant with the HeartMate left ventricular assist device: the Columbia Presbyterian 12-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1309-1316.
- [23] Agarwal S. Newer-generation ventricular assist devices. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26:117-130.
- [24] Watanabe T, Orita H, Kobayashi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Comparative study of circulatory arrest, nonpulsatile low-flow perfusion, and pulsatile low-flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:396-401.

[25] Nishinaka T, Tatsumi E, Nishimura T, Taenaka Y, Imada K, Takano H *et al.* Effects of reduced pulse pressure to the cerebral metabolism during prolonged nonpulsatile left heart bypass. *Artif Organs* 2000;24:676-679.

Table 1 Haemodynamic measurements at baseline, 30 minutes after the start of total support (TS) and 30 minutes after the start of partial support (PS) in the Bio-Medicus centrifugal device (BC), Berlin Heart device (BH), and new pulsatile device (CC)

	BC	BH	CC	P Values ANOVA
HR (beats/min)				
Baseline	100 ± 16	98 ± 19	100 ± 12	0.958
TS 30'	111 ± 16	99 ± 23	77 ± 18*	0.029
PS 30'	105 ± 15	88 ± 15	84 ± 19	0.098
AP _m (mmHg)				
Baseline	69 ± 6	67 ± 10	65 ± 10	0.749
TS 30'	73 ± 19	75 ± 26	70 ± 14	0.197
PS 30'	66 ± 17	78 ± 25	74 ± 24	0.604
PAP _m (mmHg)				
Baseline	21 ± 5	20 ± 3	22 ± 4	0.695
TS 30'	21 ± 3	19 ± 4	20 ± 4	0.532
PS 30'	26 ± 2	20 ± 5	25 ± 5	0.084
CVP (mmHg)				
Baseline'	13 ± 3	8 ± 2	13 ± 7	0.344
TS 30'	12 ± 5	9 ± 0	10 ± 5	0.645
PS 30'	12 ± 5	8 ± 2	13 ± 3	0.375
CPP (mmHg)				
Baseline	16 ± 3	13 ± 2	18 ± 4	0.184
TS 30'	12 ± 5	9 ± 2	17 ± 5	0.060
PS 30'	14 ± 3	10 ± 1	18 ± 4	0.060
SVRI				
Baseline	1499 ± 392	1701 ± 464	1562 ± 787	0.850
TS 30'	1268 ± 469	1976 ± 870	1588 ± 438	0.334
PS 30'	1146 ± 303	1581 ± 678	1943 ± 1221	0.378
PVRI				
Baseline	158 ± 132	172 ± 89	205 ± 138	0.864
TS 30'	161 ± 93	149 ± 98	137 ± 28	0.947
PS 30'	228 ± 68	122 ± 76	294 ± 173	0.197
SvO ₂ (%)				
Baseline	75 ± 10	79 ± 3	81 ± 9	0.389
TS 30'	72 ± 19	85 ± 7	82 ± 10	0.236
PS 30'	79 ± 8	82 ± 8	85 ± 9	0.470

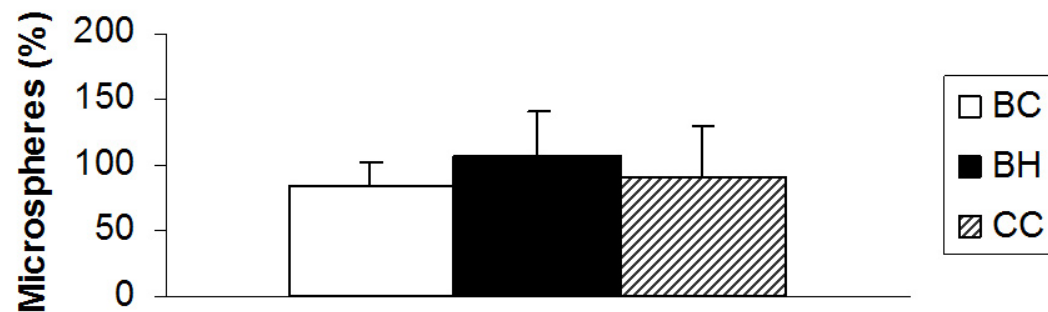
HR, heart rate; AP_m, mean systemic arterial pressure; PAP_m, mean pulmonary arterial pressure; CVP, central venous pressure; CPP, capillary pulmonary pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; PVRI, pulmonary vascular resistance index; SvO₂, mixed venous oxygen saturation. Values are given as mean ± SD. Statistically significant differences are shown: *P<0.05 vs BC, corrected for multiple comparisons (Bonferroni).

Table 2 Arterial blood gas values at baseline, 30 minutes after the start of total support (TS) and 30 minutes after the start of partial support (PS) in the Bio-Medicus centrifugal device (BC), Berlin Heart device (BH), and new pulsatile device (CC)

	BC	BH	CC	P Values ANOVA
pH (mmol/L)				
Baseline	7.40 ± 0.07	7.48 ± 0.06	7.46 ± 0.11	0.215
TS 30'	7.37 ± 0.09	7.48 ± 0.06	7.41 ± 0.11	0.112
PS 30'	7.34 ± 0.07	7.47 ± 0.06*	7.43 ± 0.10	0.038
PaO ₂ (mmHg)				
Baseline	501 ± 48	542 ± 51	506 ± 61	0.339
TS 30'	361 ± 164	531 ± 88	453 ± 136	0.098
PS 30'	488 ± 86	553 ± 54	513 ± 51	0.240
PaCO ₂ (mmHg)				
Baseline	36 ± 5	34 ± 3	34 ± 6	0.687
TS 30'	37 ± 5	32 ± 2	35 ± 5	0.136
PS 30'	38 ± 5	33 ± 3	33 ± 7	0.143
HCO ₃ (mmol/L)				
Baseline	22.83 ± 3.31	25.30 ± 1.74	24.08 ± 2.98	0.287
TS 30'	21.85 ± 3.08	24.07 ± 1.88	22.38 ± 3.04	0.316
PS 30'	21.01 ± 2.64	24.15 ± 2.4	21.64 ± 1.95	0.074

Values are given as mean ± SD. Statistically significant differences are shown: *P<0.05 vs BC, corrected for multiple comparisons (Bonferroni).

**A Blood flow right cerebral hemisphere
Total support**



**B Blood flow left cerebral hemisphere
Total support**

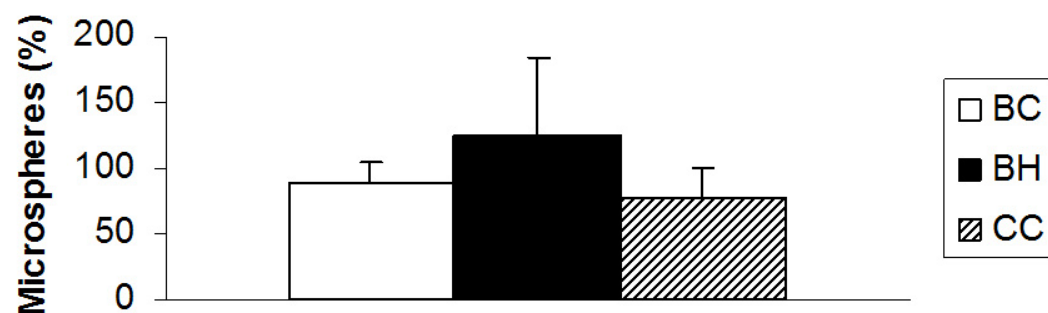
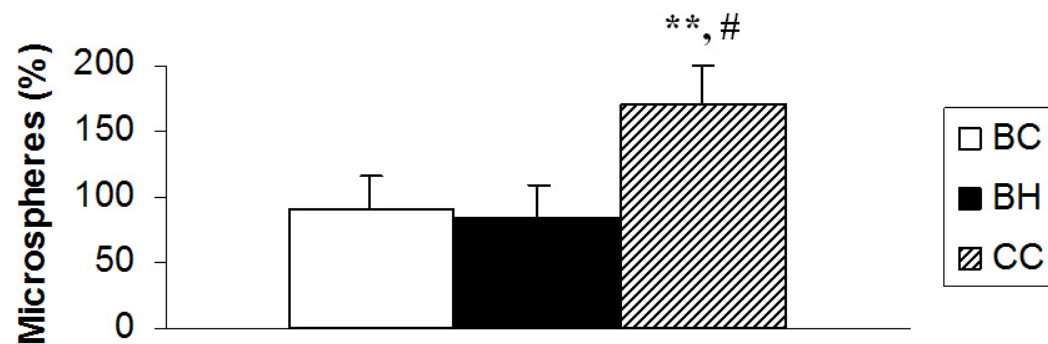


Figure 1. Cerebral blood flow in both frontal lobes in Total Support: right lobe (Figure 1A) and left lobe (Figure 1B). Values are given as mean \pm SD.

A Blood flow right cerebral hemisphere Partial support



B Blood flow left cerebral hemisphere Partial support

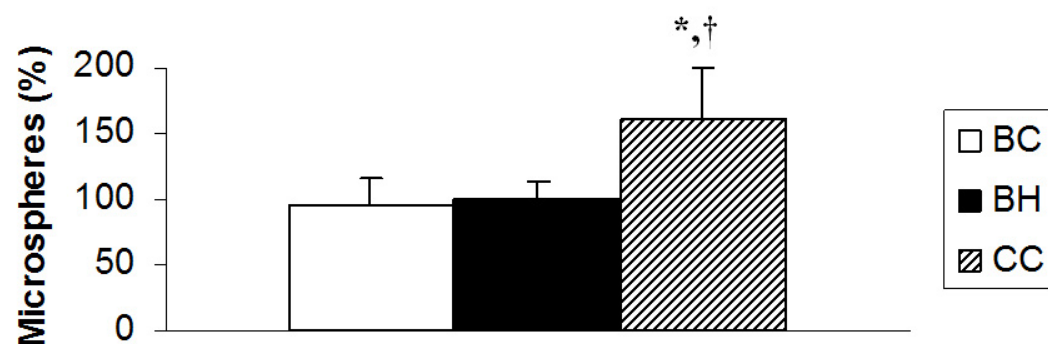


Figure 2. Cerebral blood flow in both frontal lobes in Partial Support: right lobe (Figure 2A) and left lobe (Figure 2B). Values are given as mean \pm SD. Statistically significant differences are shown: * $P < 0.05$ vs BC, ** $P < 0.01$ vs BC, † $P < 0.05$ vs BH, # $P < 0.01$ vs BH.

Severe hypoxaemia with a left ventricular assist device in a minipig model with an undiagnosed congenital cardiac disease

B Quintana-Villamandos¹, G J Rodríguez-Bernal¹, R Pérez-Caballero², J Otero², M Ruiz², M J Delgado-Martos³, J J Sánchez-Hernández⁴, E Delgado-Baeza³ and J F Del Cañizo⁵

¹Department of Anaesthesiology, Reanimation and Intensive Care, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Doctor Esquerdo, 46, Madrid 28007, Spain; ²Service of Cardiovascular Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 28007, Spain; ³Histology Laboratory, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid 28029, Spain; ⁴Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid 28029, Spain; ⁵Department of Experimental Medicine and Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 28007, Spain
Corresponding author: B Quintana-Villamandos. Email: begoquinti@gmail.com

Abstract

We describe the placement of a left ventricular assist device (LVAD) in a pig with spontaneously occurring atrial septal defect (ASD) (incidental finding) that created a right–left cardiac shunt, with subsequent severe hypoxaemia. Early diagnosis was critical in order to prevent end-organ damage due to hypoxaemia. Adequate monitoring alerted us to the deterioration in oxygenation, haemodynamics and cerebral oxygen metabolism. This forced us to change the level of assistance provided by the pump, and thus dramatically correct this impairment. Necropsy revealed an ostium secundum ASD. In conclusion, if hypoxaemia presents after implementation of an LVAD, the presence of a right–left shunt must be ruled out. The first step must be a judicious reduction in assist device flow to minimize intracardiac shunting. Subsequently, atrial septal closure of the defect should be considered. We report an experimental model of severe hypoxaemia after placement of an LVAD as part of a larger research project.

Keywords: Heart-congenital defects, heart-ventricles, hypoxaemia, surgery-cardiovascular

Laboratory Animals 2012; **46**: 77–80. DOI: 10.1258/la.2011.011067

Ventricular assist devices (VADs) are increasingly used in routine clinical practice as a bridge to recovery of the native ventricle, to transplantation, as well as for destination therapy.¹ We describe the placement of a left ventricular assist device (LVAD) in a pig with an atrial septal defect (ASD) (incidental finding) that created a right–left cardiac shunt. Adequate monitoring alerted us to the deterioration in oxygenation, haemodynamics and cerebral oxygen metabolism. As a right–left cardiac shunt was suspected, the VAD flow was lowered, thus correcting the impairment.

The study subject was a male minipig aged 49 days and weighing 20 kg. The animal line was developed by Sachs at the National Institutes of Health in Bethesda (MD, USA). The animal used in our experiment came from the farm of the Technological Institute of Agrarian Development (EX 013-C), which is licensed to breed and supply animals for research and other scientific purposes in the Community of Madrid, Spain. In this centre, animals are housed in facilities built specifically for pigs. The pigs were moved from this farm to the Experimental Medicine and Surgery Unit of the Hospital Gregorio Marañón (EX/017U) 24 h before

surgery and housed in individual cages, where they remained under a controlled environment (20–22°C and relative humidity of 55%) until the intervention.

The study was performed in accordance with the European Union guidelines for the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (Guideline 86/609/EEC and Spanish Royal Decree 1201/2005 BOE). Our institutional Animal Care and Ethics Committee approved the protocol. We studied the haemodynamic behaviour of a VAD, the Biomedicus centrifugal pump (Biomedicus 540, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) as part of a larger research project analysing the haemodynamic behaviour of several VADs.

The animal was simultaneously premedicated with ketamine 20 mg/kg (Ketolar, Parke-Davis, Madrid, Spain) and atropine 0.04 mg/kg (Atropine, Braun, Serra-Pamies, Tarragona, Spain) intramuscularly. After premedication, a 22-gauge intravenous catheter was inserted into the marginal ear vein. Throughout the procedure, an electrocardiogram (ECG) was recorded and regional cerebral oxygen saturation (rSO₂, 5100 INVOS System, Somanetics

Corporation, Troy, MI, USA) was monitored. General anaesthesia was induced with fentanyl 2.5 µg/kg (Fentanest, Kern Pharma, Barcelona, Spain) and propofol 2 mg/kg (Diprivan 1%, Astra Zeneca, Madrid, Spain) intravenously. Anaesthesia was maintained with fentanyl (2.5 µg/kg/every 30 min) and propofol (11–12 mg/kg/h) intravenously. The lungs were mechanically ventilated using an SA1 Dräger respirator (Dräger Medical AG, Lübeck, Germany) with an F_{IO_2} of 1, a tidal volume of 12–15 mL/kg and the respiratory rate adjusted to maintain normocapnia. A 9 F arterial catheter was inserted in the right femoral artery for continuous mean systemic arterial pressure measurement (AP_m) and a pulmonary artery catheter (7.5 F Swan-Ganz CCOmbo catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) connected to an oximetry monitor (Vigilance, Edwards Critical-Care Division, Irvine, CA, USA) was inserted into the right internal jugular vein to measure continuous cardiac output (CO), mean pulmonary artery pressure (PAP_m) and mixed venous oxygen saturation (SvO_2). After median sternotomy, the output cannula of the device was anastomosed to the ascending aorta and the animal received heparin at a dose of 4 mg/kg (intravenous). The input cannula was placed through the apex of the left ventricle and both cannulae were connected to the device. VAD was initiated with a continuous flow of 2.6 L/min. Cyanosis was observed immediately and was accompanied by a decrease in AP_m (50 mmHg), CO (2 L/min), SvO_2 (40%), right rSO_2 (40%) and left rSO_2 (37%) (Table 1), and an increase in PAP_m (57 mmHg). Arterial blood gases showed severe hypoxaemia (PaO_2 40 mmHg, with a previous PaO_2 of 490 mmHg). As a right–left cardiac shunt was suspected, the VAD flow was lowered from 2.6 to 1.6 L/min. At this point, there was a significant improvement in arterial blood gases, haemodynamics and regional cerebral oxygen saturation. Thirty minutes after the start of total assistance, these parameters were as follows: PaO_2 165 mmHg, AP_m 65 mmHg, PAP_m 15 mmHg, CO 2.3 L/min, SvO_2 44%, right rSO_2 60% and left rSO_2 52%. This improvement was even more dramatic when VAD flow was lowered to 0.8 L/min. After 30 min of partial assistance, respiratory, haemodynamic and regional cerebral oxygen saturation values were as follows:

PaO_2 475 mmHg, AP_m 74 mmHg, PAP_m 20 mmHg, CO 3 L/min, SvO_2 63%, right rSO_2 61% and left rSO_2 53%. After the experiment, the animal was sacrificed with potassium chloride, and necropsy revealed the existence of an ostium secundum ASD of approximately 0.5×1 cm.

ASD accounts for 30% of congenital lesions in adults, and the prevalence of patent foramen ovale (PFO) is 26%.² The various subtypes of ASD are classified according to the location of the defect. Ostium secundum is due to the absence of tissue in the fossa ovalis and is the most common defect (75%). Ostium primum (15%) is due to a deficiency in the lowest or inlet portion of the septum and is a form of partial endocardial cushion defect. Sinus venosus defect (5–10%) is the result of an error in the incorporation of the sinus venosus chamber into the right atrium.^{3,4} Coronary sinus defect (1%) is rare and is associated with ‘unroofing’ or absence of the coronary sinus, with a direct connection of the left superior vena cava to the left atrium.³ PFO is a flap-like communication in which the septum primum covering the fossa ovalis overlaps the superior limbic band of the septum secundum.⁵ In most patients, flow is predominantly left to right, and the degree of the shunt depends on the size of the defect, compliance of the right ventricle and left ventricle, and the relationship of pulmonary vascular resistance to systemic vascular resistance. Under normal conditions, the right ventricle is more compliant than the left ventricle. Therefore, when all four cardiac chambers are in free communication during diastole, blood from the left atrium is shunted to the right atrium, causing increased blood flow and gradual dilation of the right atrium, right ventricle and pulmonary arteries. Over time, the augmented pulmonary blood flow can result in medial hypertrophy of the pulmonary arteries, which can cause increased pulmonary vascular resistance and increased pulmonary arterial pressure.³ The fact that our study subject (49 days of age) was asymptomatic is not unusual, since the onset of symptoms usually occurs with ageing. In patients with no obvious right heart lesions (tetralogy of Fallot, pulmonary stenosis, right heart tumours, tricuspid atresia, tricuspid stenosis), shunt reversal (right-to-left shunt) may develop due to the following: instantaneous changes in the difference between right

Table 1 Laboratory values of arterial blood gases, haemodynamic data and regional cerebral oxygen saturation values before the start of assistance, at the start of the assistance, 30 min after the start of total assistance and 30 min after the start of partial assistance

	Before assistance	Start assistance	30 min total assistance	30 min partial assistance
pH (mmol/L)	7.41	7.46	7.42	7.34
PaO_2 (mmHg)	490	40	165	475
$PaCO_2$ (mmHg)	41	35	37	42
BE (mmol/L)	1.4	1.1	–0.5	–3.1
HCO_3 (mmol/L)	26	24.9	24	22.7
SpO_2 (%)	100	78	100	100
AP_m (mmHg)	68	50	65	74
PAP_m (mmHg)	14	57	15	20
SvO_2 (%)	63	40	44	63
CO (L/min)	2.7	2	2.3	3
Assistance flow (L/min)	–	2.6	1.6	0.8
Right rSO_2 (%)	58	40	60	61
Left rSO_2 (%)	51	37	52	53

BE: base excess; AP_m : mean systemic arterial pressure; PAP_m : mean pulmonary arterial pressure; SvO_2 : mixed venous oxygen saturation; CO: continuous cardiac output; rSO_2 : regional cerebral oxygen saturation

atrial and left atrial pressure during each cardiac cycle, respiration-induced transient positive right atrial–left atrial pressure gradient and preferential flow from the inferior vena cava towards the PFO. Shunt reversal can occur during the perioperative period as a result of the effect of mechanical ventilation, pulmonary embolism, right ventricular failure, pericardial tamponade, right pneumonectomy or an increase in intra-abdominal pressure.⁶ Hypoxaemia caused by a right–left atrial shunt, with normal pressures in the pulmonary artery, is exceptional. Under normal circumstances, left atrial pressure exceeds right atrial pressure; however, placement of an LVAD can reverse this relationship and cause hypoxaemia in a patient with ASD.⁷ This occurred in our study, and pulmonary pressure increased. The increase in pulmonary arterial pressure depends on the size of the defect and the size of the shunt.

Patients in their fourth and fifth decades of life may begin to develop symptoms associated with ASD. The initial presentation in adults includes dyspnoea and palpitations, atrial flutter/fibrillation and a paradoxical embolic event. The diagnostic work-up for a patient with suspected ASD is directed at defining the presence, size and location of the defect, as well as the functional effect of the shunt on the right and left ventricles and pulmonary circulation. Clinical findings include precordial lift, systolic pulmonary murmur and fixed splitting of the second heart sound. ECG shows right-axis deviation, right atrial enlargement, incomplete right bundle-branch block (secundum ASD), superior left axis deviation (primum ASD) and an abnormal P-wave axis (superiorly located sinus venosus ASD). The chest X-ray may show enlargement of the right ventricle and right atrium, a prominent pulmonary artery segment and increased pulmonary vascularity. Transesophageal echocardiography (TEE) is considered the ‘gold standard’ in the diagnosis of ASD. Contrast echocardiography with intravenous agitated saline injection is used to confirm the presence of a right-to-left atrial shunt if imaging and colour Doppler are not conclusive. Cardiac catheterization is rarely needed to confirm the diagnosis.⁵

A search of the literature revealed some cases in humans in which placement of a VAD was accompanied by the incidental finding of an ASD. In one of these cases, undiagnosed ASD led to death, and in another continuous mixed venous oxygen saturation revealed the ASD.⁷ Patients with a VAD must be closely monitored during the perioperative period to obtain an early diagnosis of any associated complications (haemodynamic, ventilatory, neurological) and to act promptly in order to reduce morbidity and mortality.^{7,8} In the case we present, the decrease in rSO_2 and SvO_2 alerted us to the severe clinical deterioration of the animal when the VAD began to function. As a complement to arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry, cerebral tissue oxygen saturation reflects regional cerebral metabolism and the balance of local cerebral oxygen supply/demand.⁹ In our case, pulse oximetry proved to be unreliable, as the device was a continuous flow VAD.¹⁰ rSO_2 monitoring in cardiac surgery prevents deep cerebral desaturation, making it possible to take corrective action and is associated with a lower incidence of organ

dysfunction.¹¹ No studies have examined the effectiveness of monitoring rSO_2 in VADs. In our case, severe decline in SvO_2 and rSO_2 forced us to change our therapeutic approach in order to improve the severe clinical deterioration caused by the shunt resulting from cardiac ventricular assistance in the presence of an ASD. As a result of this action, the improvement in ventilatory, haemodynamic and cerebral oxygen metabolism was evident. However, this type of situation is much less likely to occur in clinical practice, because an ASD is detected by intraoperative echocardiography.¹² Preoperative diagnosis of septal defects is very important in minipigs, because they have a higher incidence of congenital abnormalities.¹³ Similar scenarios might arise in patients with undiagnosed PFO, patients who have undergone mitral valve surgery with access through the atrial septum that could cause a residual surgical ASD, and patients with acute myocardial infarction and ischaemic rupture of the interventricular septum. In these cases, the decrease in pressure in the left cavities determined by the functioning of the VAD will cause a right–left shunt similar to that observed in our experimental model. When a right–left shunt is suspected, ventricular assistance flow should be decreased to diminish the pressure gradient between the right and left atria. TEE is considered the ‘gold standard’ in the diagnosis of ASD, and can help decide when to perform closure of the ASD.¹⁴

In conclusion, our report suggests that, if hypoxaemia presents after implementation of a VAD in an animal model, the presence of a right–left shunt must be ruled out. The first step must be a judicious reduction in assist device flow to minimize intracardiac shunting. Subsequently, atrial septal closure of the defect should be considered. Early diagnosis is critical in order to prevent end-organ damage due to hypoxaemia. Continuous monitoring is necessary for suspected diagnosis (rSO_2 monitoring could be included as standard). This case shows an experimental model of severe hypoxaemia after placement of an LVAD.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by a grant from FIS 08/1480.

REFERENCES

- 1 Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, Mudge GH Jr. Ventricular assist devices: the challenges of outpatient management. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1647–59
- 2 Tamburini G, Pepi M. Atrial septal defect and transesophageal echocardiography. From the diagnosis to the monitoring of transcatheter closure. *Minerva Cardioangiol* 2003;**51**:619–34
- 3 Wu JC, Child JS. Common congenital heart disorders in adults. *Curr Probl Cardiol* 2004;**29**:641–700
- 4 Sommer RJ, Hijazi ZM, Rodhes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: Part I: shunt lesions. *Circulation* 2008;**117**:1090–9
- 5 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, *et al.* ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular

- Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:e143–263
- 6 Sukernik MR, Bennett-Guerrero E. The incidental finding of a patent foramen ovale during cardiac surgery: should it always be repaired? A core review. *Anesth Analg* 2007;**105**:602–10
- 7 Baldwin RT, Duncan JM, Frazier OH, Wilansky S. Patent foramen ovale: a cause of hypoxemia in patients on left ventricular support. *Ann Thorac Surg* 1991;**52**:865–7
- 8 Kyo S, Matsumura M, Tkamoto S, Omoto R. Transesophageal color Doppler echocardiography during mechanical assist circulation. *ASAIO Trans* 1989;**35**:722–5
- 9 Fischer GW. Recent advances in application of cerebral oximetry in adult cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;**12**:60–9
- 10 Riha H, Netuka I, Kotulak T, et al. Anesthesia management of a patient with a ventricular assist device for noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;**14**:29–31
- 11 Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;**104**:51–8
- 12 Yeates TM, Zimmerman JM, Cahalan MK. Perioperative echocardiography: two-dimensional and three-dimensional applications. *Anesthesiol Clin* 2008;**26**:419–35
- 13 Ho SY, Thompson RP, Gibbs SR, Swindle MM, Anderson RH. Ventricular septal defects in a family of Yucatan miniature pigs. *Int J Cardiol* 1991;**33**:419–25
- 14 Patel A, López K, Banerjee A, Joseph A, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of atrial septal defects in adults \geq 40 years of age: immediate and follow-up results. *J Interv Cardiol* 2007;**20**:82–8

(Accepted 17 October 2011)

ORIGINAL ARTICLE

Synchrony relationships between the left ventricle and a left ventricular assist device: an experimental study in pigs

Angeles Heredero², Ramon Perez-Caballero², Javier Otero², Daniel Rodríguez-Martínez¹, Begoña Quintana-Villamandos³, Guillermo Rodríguez-Bernal³, Ángel González-Pinto², Manuel Ruiz-Fernandez², Juan F. Del Cañizo¹

¹Unit of Experimental Medicine and Surgery, Gregorio Marañón General University Hospital, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid - Spain

²Department of Cardiac Surgery, Gregorio Marañón General University Hospital, Madrid - Spain

³Department of Anesthesia, Gregorio Marañón General University Hospital, Madrid, Madrid - Spain

ABSTRACT

Background: *Synchronization between the left ventricle and a left ventricular assist device (LVAD) may be important for ventricular unloading and coronary perfusion. We assessed the synchrony between cardiac and LVAD cycles by increasing delays in steps of 100 msec throughout the cycle, under conditions of total and partial left ventricular support.*

Methods: *We studied 7 healthy minipigs weighing 30–40 kg. A 60-cc Berlin Heart Excor LVAD was implanted and connected to a BCM 1200 console, making it possible to synchronize the LVAD systole and the EKG signal with a prefixed delay. We recorded hemodynamic parameters (including aortic, pulmonary, and left ventricular pressure) and LVAD flow for each delay.*

Results: *Intraventricular pressure during LVAD systole was minimized with delays of around 40–80% of one cycle. In addition, total flow was higher under these conditions.*

Conclusions: *This study shows that the synchronous mode of LVAD operation is feasible. Moreover, a delay in device contraction until the second half of the cardiac cycle optimizes ventricular unloading and may eventually improve myocardial recovery.*

KEY WORDS: *Left-ventricular assist, Synchronous mode, Ventricular unloading*

Accepted: December 17, 2011

INTRODUCTION

End-stage heart failure continues to be a leading cause of mortality in developed countries (1). Because heart donors are limited, some patients require mechanical circulatory supports. Left ventricular assist devices (LVADs) are used to support left ventricular function in these patients, generally as a bridge to transplantation. Recovery of the native heart is rarely achieved, and weaning remains a challenge. Nowadays, most LVADs operate in asynchronous mode,

which means that native heart and LVAD cycles are completely independent. Heart rate depends on the physiological conditions of the patient, whereas device frequency is selected by the user or is based on the “full-to-empty” mode (2). This mode of operation has been reported to induce a periodic variation of left ventricular pressure, according to the phasic relationship between cardiac and LVAD cycles, which significantly affects ventricular unloading. Maybaum et al showed that peak intraventricular pressure was lower when ventricular systole occurred during pump filling in patients with an implanted HeartMate VE

LVAD (3). In 2002, Yacoub et al (4) found cyclical variations in the shortening fraction, left ventricle dimensions, and transmitral flow. These variations were associated with synchrony between the LVAD and the native heart. The authors concluded that myocardial function varied depending on the type of synchrony with the native ventricle; the best shortening fraction was observed when the LV systole occurred with the diastole of the LVAD (counterclockwise synchrony) and the worst values were found when both systoles occurred at the same time (total synchrony). Although it has been suggested that myocardial remodeling might occur after chronic LVAD support (5-7), many studies have reported very low rates of improvement using different mechanical heart supports (8, 9). However, it is still unclear whether these synchrony variations have any significant influence on myocardial recovery. In an experimental study on healthy pigs, we assessed hemodynamic variations when a BerlinHeart LVAD (Berlin Heart Inc., Berlin, Germany) was implanted and running in synchronous mode. Different delays in total and partial support conditions were studied. Our aim was to determine the best device-ventricle relationship to optimize myocardial recovery.

METHODS

Animals

We studied 7 healthy minipigs weighing between 30 kg and 40 kg. International guidelines for experimental animal care were followed throughout the study.

Ventricular assist system

A 60 cc Berlin Heart Excor assist device (Berlin Heart, Berlin, Germany) was used as a blood pump. Because the Berlin Heart console (IKUS) does not allow a synchronous mode of operation, we used a BCM 1200 console (BIOMED, Madrid, Spain), which allows synchronous pumping and prefixing of the desired delay in steps of 1 msec up to 1 second.

Pressure measurements

All pressures were measured using disposable pressure transducers (ABBOTT, Dublin, Ireland). Arterial pressure

was measured in the left femoral artery; a Swan-Ganz catheter (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) was used to register pulmonary arterial pressure. Left ventricular pressure was measured in the inflow cannula of the device, and pneumatic pressure in the pneumatic line connecting the LVAD to the console.

Flow measurements

VAD flow was measured using an ultrasonic transducer (EMTEC, Finning, Germany) around the output cannula of the device. Aortic flow was measured with a vessel ultrasonic transducer (TRANSONIC, Ithaca, NY, USA) placed in the aortic root below the anastomosis site of the output cannula and aorta.

Surgical procedure

Animals were premedicated with intramuscular ketamine (20 mg/kg) and atropine (0.04 mg/kg). A 20 gauge cannula was inserted into an ear vein, and anesthesia was induced with intravenous (IV) propofol (2 mg/kg). Anesthesia was maintained throughout the procedure with an IV infusion of propofol (11-13 mg/kg/h) and IV boluses of fentanyl (2.5 mg/kg) administered every 30 minutes. Mechanical ventilatory support was performed with a Dräger SA1 ventilator (Dräger Medical AG, Lübeck, Germany) with pure oxygen, tidal volume between 12 mL/kg and 15 mL/kg, and respiratory rate adjusted to maintain normocapnia. An arterial catheter (9 F) was inserted into the right femoral artery for continuous measurements of arterial blood pressure. A pulmonary artery catheter (7.5 F, thermolulution catheter; Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) was inserted in the right internal jugular vein to measure continuous cardiac output, pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, central venous pressure, and central temperature. Heart rate, EKG, arterial oxygen saturation, and end-tidal CO₂ were continuously monitored. Arterial blood gases, hematocrit, and activated clotting time were also periodically analyzed.

Once the animal was prepared for surgery, a median sternotomy was performed and the output cannula of the device was anastomosed to the ascending aorta using a 5.0 Prolene running suture. The animal was heparinized at a dose of 4 mg/kg. The input cannula was placed through the apex of the left ventricle and held in place with a 4.0 Prolene purse string suture. Finally, both cannulae were connected to the Berlin Heart device.

Experimental procedure

Console parameters were adjusted to obtain the maximal output flow (total support), and delay of synchronism was set to 0 msec for 15 minutes, while all hemodynamic parameters were recorded. The delay was then increased in steps of 100 msec until the whole cycle duration was reached. Each delay step was maintained for 15 minutes and parameters were recorded. In all experiences the percentage of systole was fixed to 30%. When the procedure was complete, console parameters were adjusted to reduce the pump flow to 50% (partial support) and the same steps were repeated.

Statistical analysis

As heart rate was not the same for every animal, we standardized the delays according to the duration of a single beat (Fig. 1). We calculated the mean and standard deviation of left intraventricular pressure during LVAD systole (peak pressure) in each delay and compared one with the other using an analysis of variance (ANOVA). Aortic and pump flows were expressed in terms of mean and standard deviation.

RESULTS

Pressure measurements

No statistically significant differences were found between partial and total support in terms of mean systemic arterial pressure and mean pulmonary arterial pressure (Tab. I). Mean intraventricular pressure (entry cannula pressure) was higher when delays were between 0% and 40% of one cardiac cycle as compared with delays between 40% and 80%. This difference was statistically significant (ANOVA, p value <0.05), both in partial and in total support (Tab. II) (Fig. 2).

TABLE I - PRESSURE AND FLOW MEASUREMENTS

	MAP (mmHg)	PAP (mmHg)	Peak IVP (mmHg)	Pump FL (L/min)	Aortic FL (L/min)
Partial support	81.3±20.4	20.5±7.5	46.1±27.1	1.28±0.35	0.91±0.21
Total support	82.1±24.1	19.1±7.1	51.2±23.7	2.1±0.31	0.83±0.53

MAP = mean systemic arterial pressure; PAP = mean pulmonary arterial pressure; Peak IVP = peak intraventricular pressure (systolic pressure in the entry cannula during VAD Systole); Pump FL = pump flow; Aortic FL = Aortic Flow.

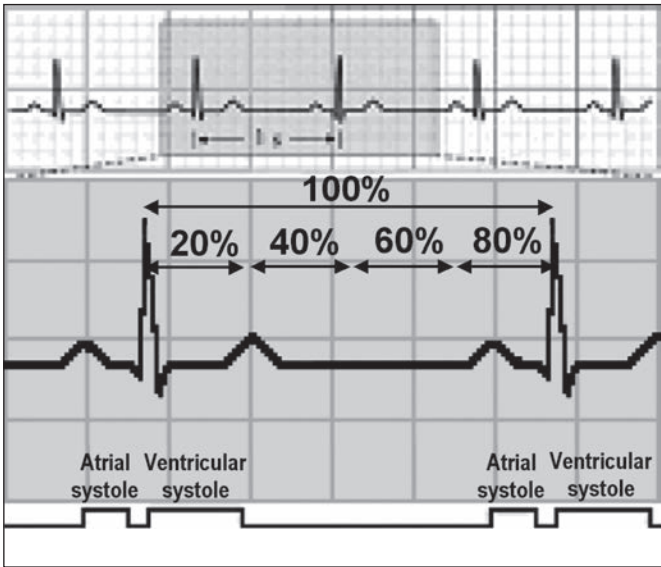


Fig. 1 - EKG register showing indexed delays based on the duration of one beat.

We compared pressure registers when the LVAD contraction occurred early, or late, in relation to one full beat (Figs. 3 and 4). In partial support, it is remarkable that for early contractions, peak intraventricular pressure was reached at the same time as pneumatic device pressure; this may be related to the fact that both systoles occur at the same time (total synchrony). For delays of more than 40%, however, intraventricular peak pressure was coincidental with the LVAD diastole (lowest device pressure with counter-clockwise synchrony). In total support, this effect is less remarkable because the left ventricle is completely empty, but still, mean intraventricular pressure is lower when device contraction is delayed.

Flow measurements

Table III shows mean and standard deviation values of flow measurements. The graphs shown in Figures 3 and

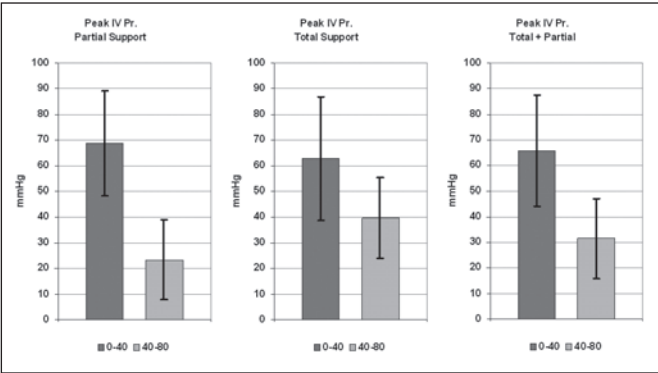


Fig. 2 - Mean (SD) intraventricular pressures according to different delays. Total & Partial Support. When the LVAD contraction occurs in the first part of the cardiac cycle, pressure is significantly higher.

4 are examples of aortic and pump flow registers in total and partial support. In conditions of total support, pump flow is higher than aortic flow for every delay, because the left ventricle is almost empty. In partial support, we would expect that aortic flow was higher than pump flow when delays are between 40% to 80%, and the left ventricle is loaded, but instead of that, aortic flow is slightly lower (Fig. 5). This can be explained because during counterclockwise synchrony, one part of the left ventricle volume is directed to the aorta through the device and is recorded as pump flow; in Figure 3 (right) a peak of pump flow is recorded

TABLE II - PEAK INTRAVENTRICULAR PRESSURES EXPRESSED AS MEAN AND STANDARD DEVIATION WITH DIFFERENT DELAYS

Peak IVP (mmHg)	Delay 0-40%	Delay 40-80%
Partial support	68.8±20.3	23.5±6.6
Total support	62.8±24.1	39.7±18.2
Tot + Part support	65.8±21.5	31.6±15.6

A delay from 0% to 40% of beat duration corresponds to the first part of the cardiac cycle, and from 40% to 80% to the second half of the cardiac cycle.

TABLE III - PUMP AND AORTIC FLOW EXPRESSED AS MEAN AND STANDARD DEVIATION WITH DIFFERENT DELAYS

	Delay 0-40%		Delay 40-80%	
	Pump Flow (L/min)	Aortic Flow (L/min)	Pump Flow (L/min)	Aortic Flow (L/min)
Partial support	1.21±0.33	0.99±0.18	1.35±0.39	0.83±0.23
Total support	2.08±0.32	0.76±0.60	2.10±0.32	0.90±0.53
Tot + Part support	1.65±0.55	0.88±0.43	1.72±0.52	0.86±0.38

A delay from 0% to 40% of beat duration corresponds to the first part of the cardiac cycle, and from 40% to 80% to the second half of the cardiac cycle.

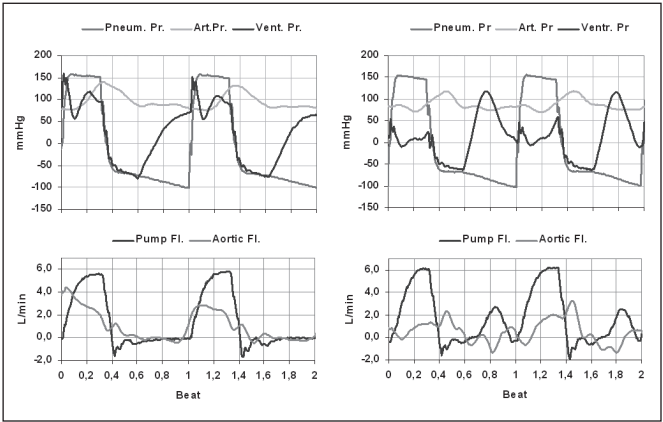


Fig. 3 - Partial support example. Left: Mean IV (intraventricular) pressure during LVAD Systole = 100.7 mmHg, when device contraction is early in the cardiac cycle (Delay = 17%). Mean Pump FI = 1.5, Mean Aortic FI = 1.0. Right: Mean IV pressure during LVAD Systole = 9.4 mmHg, when device contraction is delayed to the second half of one beat (Delay = 66%). Mean Pump FI = 1.9, Mean Aortic FI = 0.7.

just before device contraction and coincident with a peak in intraventricular pressure. Finally, total flow does not vary significantly with different delays (Fig. 5).

Heart Rate and Stroke Volume

Table IV show mean and standard deviation values of heart rate and stroke volume obtained in each group. Figure 6 show plots of the percentage change of intraventricular pressure (% IV Pr) and stroke volume (% Stroke V) of all values measured with respect to the delay value = 0 during the different delays in partial support and total support conditions. In partial support, the minimum values of intraventricular pressure and the maximum values of stroke volume were achieved with delays around 60%. In total support, the plots were not particularly significant: stroke volume does not seem to change with the delay but intraventricular pressure minimizes with delays between 40% and 80%.

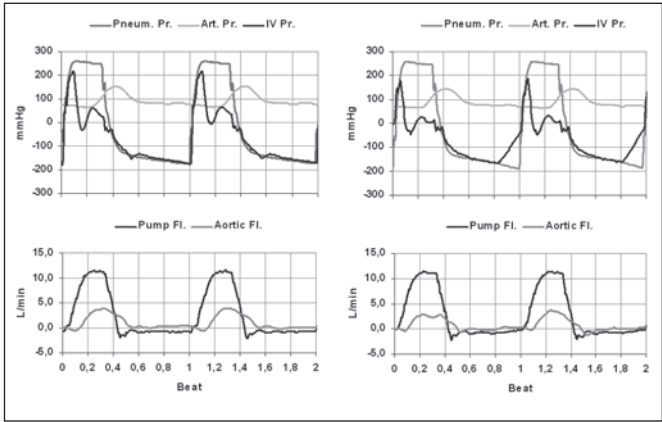


Fig. 4 - Total support example. Left: Mean IV (intraventricular) pressure during LVAD Systole = 53.3 mmHg, when device contraction is early in the cardiac cycle (Delay = 16%). Mean Pump FI = 2.6, Mean Aortic FI = 0.9. Right: Mean IV pressure during LVAD Systole = 29.5 mmHg, when device contraction is delayed to the second half of one beat (Delay = 64%). Mean Pump FI = 2.6, Mean Aortic FI = 0.7.

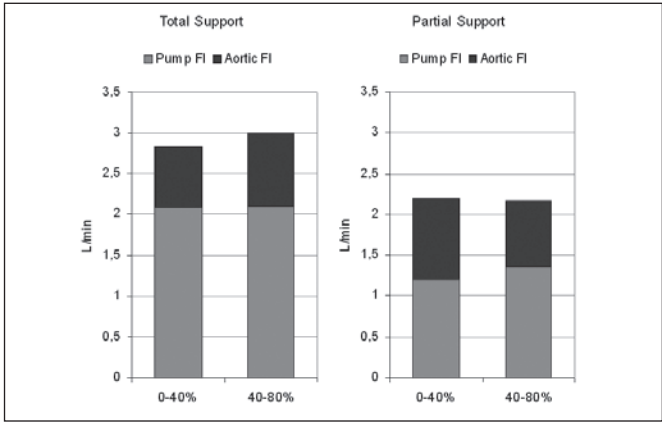


Fig. 5 - Aortic and pump flows with different delays. A delay from 0 to 40% of beat duration corresponds to the first part of the cardiac cycle, and from 40 to 80% to the second half of the cardiac cycle.

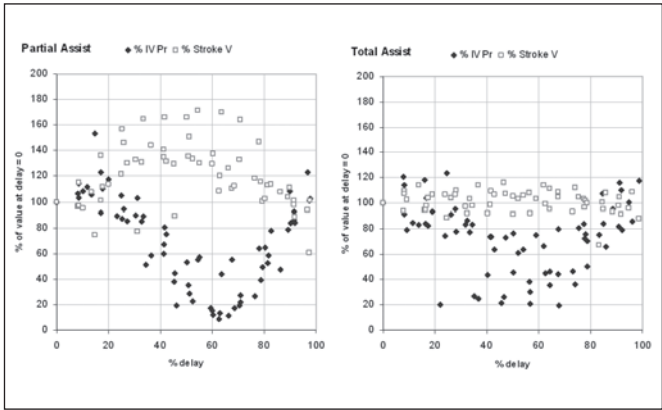


Fig. 6 - Plots of the percentage change of intraventricular pressure during VAD systole (% IV Pr) and stroke volume (% Stroke V) of all values measured with respect to the delay value = 0 during the different delays. Left in partial support and right in total support.

DISCUSSION

Previous studies have suggested that synchronizing native ventricle and LVAD contractions may have some hemodynamic advantages in myocardial recovery. The Berlin Heart Excor LVAD connected to a BCM 1200 console achieved synchronization using the EKG signal and allowed us to make slight adjustments. Acceptable flows were achieved with varying suction pressures (left ventricle drainage variations). When the synchronous mode can be run successfully, the relationship between the native heart and the LVAD varies from one of complete synchrony (ventricles are “in phase”) to one of inverse synchrony (ventricles are “out of phase”). In our experimental study, complete synchrony was

TABLE IV - HEART RATE AND PUMP STROKE VOLUME EXPRESSED AS MEAN AND STANDARD DEVIATION WITH DIFFERENT DELAYS

	Delay 0-40%		Delay 40-80%	
	HR (bps)	Stroke Vol. (mL)	HR (bps)	Stroke Vol. (mL)
Partial support	100±13	12.1±3.9	100±13	13.6±4.4
Total support	98±10	21.2±3.8	98±11	21.6±3.3
Tot + Part support	99±11	16.6±6.0	99±11	17.6±5.6

A delay from 0 to 40% of beat duration corresponds to the first part of the cardiac cycle, and from 40 to 80% to the second half of the cardiac cycle.

achieved when delays were between 0% and 40% of one cardiac cycle. The significantly higher intraventricular pressure may be explained by the isovolumetric contraction of the native left ventricle in these conditions: both aortic and device entry valves are closed because LVAD outflow cannula pressure is higher.

On the other hand, inverse synchrony was achieved when delays were between 40% and 80% of one beat in the second part of the cardiac cycle, when we found the lowest intraventricular pressure, because native ventricle systole occurs during LVAD diastole, when both valves (entry device and aortic valves) are opened and the device is filling up.

These changes are more evident in partial support conditions as shown in Figure 6. Minimal intraventricular pressure during VAD systole occurs at delays around 60% and at this point maximum stroke volumes are reached. This means that optimal unloading of the left ventricle is achieved at these conditions.

In total support conditions as long as the left ventricle is almost empty, stroke volume remains at values around 100% during all the cycle, however intraventricular pressure tends to decrease with delays between 40% and 80%.

Optimal ventricular unloading and reduced wall stress probably enhance myocardial resting and remodeling, thus making weaning easier. Regression of myocyte hypertrophy and a tendency toward normalization of size and shape have been reported in patients on LVAD support for more than 75 days (5). Furthermore, myocyte function improves after LVAD support in failing hearts (6, 10). Histological changes after long-term mechanical circulatory support are controversial, since no increase in cell division has been found (5) and the presence of fibrotic tissue increases (11, 12). Some authors believe that changes in ventricular dimensions may be due to immediate improvement in loading conditions (11). Weaning is extremely difficult after long-term support in patients with chronic end-stage ischemic or dilated cardiomyopathy. Research findings should focus on those patients whose myocardium is potentially recoverable, for example, in patients suffering from post-cardiotomy shock or acute myocarditis. In these situations, reducing afterload and, therefore, wall stress and myocyte oxygen consumption might enhance recovery of a damaged heart.

Another advantage is that the inverse synchrony mode may improve coronary perfusion, since aortic flow and pressure rise up when the native ventricle is in diastole, much in the same way as physiological conditions and re-

sembling intra-aortic balloon pump function. Synchrony can also adapt to different heart rates, which are common under physiological conditions, especially if the patient is awake and extubated. Aortic flow and systemic blood flow are also more stable when native heart and LVAD are out of phase.

Although inverse synchrony seems to be the best mode of operation in terms of ventricular unloading, most devices use the full to empty mode. Synchronization of the assist devices with the EKG is not a technical issue because IABP consoles work in this mode, but pulsatile devices are designed to reach the optimal washout when they are completely filled and emptied. If these devices work in synchronous mode, the blood chamber is not properly washed, especially at high heart rates, and this can lead to thrombus formation; therefore, most of the devices currently available work in full to empty mode.

Our study is limited because we used healthy animals; therefore, it is not clear whether we can extrapolate our conclusions to the failing human heart. Future studies should be based on an animal model of acute heart failure. We think that these modes of operation could also be run in patients with end-stage chronic or acute heart failure and implanted LVAD, and that similar results would be found. The fact that a biventricular assist device is sometimes necessary means that our findings should be carefully considered when applied to this group.

In conclusion, we were able to set different synchronicity modes with the Berlin Heart EXCOR device and BCM 1200 console in healthy pigs. Hemodynamic parameters are significantly different depending on whether synchrony is complete or inverse.

Our results show that some delays lead to higher mean intraventricular pressures and that this may affect recovery of the injured heart. We suggest that the best mode of operation is inverse synchrony, which is satisfactorily achieved when LVAD contractions occur in the second half of the cardiac cycle. The regulation of synchrony relationships between the left ventricle and an LVAD in humans may optimize myocardial recovery. Further research is necessary to obtain comparable results in diseased human hearts.

Financial Support: This work was supported by a grant from the Spanish Health Ministry (Fondo de Investigaciones Sanitarias) under contract FIS 08-1480.

Conflict of Interest Statement: The authors of this study have no conflict of interest to disclose.

Address for correspondence:

Juan F. Del Cañizo
Hospital Gregorio Marañón
C/Dr. Esquerdo 46
28007 Madrid, Spain
e-mail: canizo@mce.hggm.es

REFERENCES

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>. *Circulation*. 2005;112:e154-e253. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586
2. Jiang KY, Wang HS. A full-to-empty mode controller for the pneumatically-driven blood pump. *Comput Methods Programs Biomed*. 1991;35(1):17-24. Medline. doi:10.1016/0169-2607(91)90100-8
3. Maybaum S, Williams M, Barbone A, Levin H, Oz M, Mancini D. Assessment of synchrony relationships between the native left ventricle and the HeartMate left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(5):509-515. Medline. doi:10.1016/S1053-2498(01)00410-7
4. Dalby MC, Banner NR, Tansley P, Grieve LA, Partridge J, Yacoub MH. Left ventricular function during support with an asynchronous pulsatile left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(3):292-300. Medline. doi:10.1016/S1053-2498(02)00566-1
5. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation*. 1998;98(7):656-662. Medline.
6. Dipla K, Mattiello JA, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation*. 1998;97(23):2316-2322.
7. Letsou GV, Pate TD, Gohean JR, et al. Improved left ventricular unloading and circulatory support with synchronized pulsatile left ventricular assistance compared with continuous-flow left ventricular assistance in an acute porcine left ventricular failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1181-1188. Medline. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.03.043
8. Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al. Low Incidence of Myocardial Recovery After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1998;98(22):2383-2389.
9. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation*. 2007;115(19):2497-2505. Medline. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633180
10. Lee SH, Doliba N, Osbakken M, Oz M, Mancini D. Improvement of myocardial mitochondrial function after hemodynamic support with left ventricular assist devices in patients with heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(2):344-349. Medline. doi:10.1016/S0022-5223(98)70136-9
11. McCarthy PM, Nakatani S, Vargo R, et al. Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(3):609-613. Medline. doi:10.1016/0003-4975(94)00953-8
12. Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, Taenaka Y, Nakatani T. Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(12):640-645. Medline. doi:10.1016/0003-4975(95)01087-4.

Copyright of International Journal of Artificial Organs is the property of Wichtig Editore and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.